



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Psicología

TESIS DOCTORAL
Conectividad y Estado Funcional de la Corteza Prefrontal en la
Experiencia de Conciencia

Autor:
Umberto León Domínguez.

Directores:
Antonio Vela Bueno
Manuel Froufe Torres.

Curso Académico:
2013/2014.

Nombre del Doctorado:
Psicología Clínica y de la Salud.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que con su infinita paciencia, su amor, su apoyo y consejo, han hecho de mí la persona que soy hoy. Gracias de todo corazón.

También a todos aquellos que me ayudaron en mi ciclo formativo. Especial atención a José León Carrión, Antonio Vela Bueno, José María Domínguez Roldan y Manuel Froufe Torres; el resultado de esta tesis es un reflejo de vuestro trabajo conmigo como profesional e investigador. Gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RELACIÓN DE PUBLICACIONES.....	7
RESUMEN TESIS.....	9
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. ¿Qué es la conciencia?.....	17
1.2. Teorías de la conciencia.....	23
1.3. Correlatos neuronales de la conciencia.....	28
1.3.1. El sistema activador reticular ascendente en la conciencia...	29
1.3.2. El sistema tálamo-cortical y la conciencia.....	33
1.3.3. El sistema cortico-cortical y la conciencia.....	38
Capítulo 2. OBJETIVOS.....	47
Capítulo 3. RESÚMENES DE ESTUDIOS.....	49
3.1. Estudio 1.....	49
3.2. Estudio 2.....	51
3.3. Estudio 3.....	53
Capítulo 4. DISCUSIÓN.....	55
Capítulo 5. CONCLUSIONES.....	69
Capítulo 6. GLOSARIO.....	73
Capítulo 7. REFERENCIAS PARTE INTEGRADORA.....	75
Capítulo 8. ANEXO 1.....	95
Capítulo 9. ANEXO 2.....	107
Capítulo 10. ANEXO 3.....	119

RELACIÓN DE PUBLICACIONES

1. León-Carrión, J., León-Domínguez, U., Pollonini, L., Wu, M.H., Frye, R.E., Dominguez-Morales, M.R., & Zouridakis G. (2012). Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI). *Brain Research*, 1476, 22-30. (ANEXO 1).

2. León-Domínguez, U., Izzetoglu, M., León-Carrión, J., Solís-Marcos, I., Garcia-Torrado, F.J., Forastero-Rodríguez, A., Mellado-Miras, P., Villegas-Duque, D., Lopez-Romero, J.L., Onaral, B., & Izzetoglu, K. (2014). Molecular concentration of deoxyHb in human prefrontal cortex predicts the emergence and suppression of consciousness. *Neuroimage*, 85 , 616-25. (ANEXO 2).

3. León-Domínguez, U., Vela-Bueno, A., Froufe-Torres, M., & León-Carrión, J. (2013). A chronometric functional sub-network in the thalamo-cortical system regulates the flow of neural information necessary for conscious cognitive processes. *Neuropsychologia*, 51, 1336-49. (ANEXO 3).

RESUMEN TESIS

El presente trabajo de tesis doctoral pretende situar a la corteza prefrontal (CPF) en un marco teórico coherente sobre su papel en la experiencia de conciencia. Como experiencia de conciencia entendemos la capacidad de un individuo de procesar eficientemente información sensorial del entorno con la posibilidad de emitir una respuesta de acuerdo con unas determinadas necesidades. El papel de la CPF en la experiencia de conciencia es central, ya que sin la activación prefrontal muchas funciones cognitivas imprescindibles y necesarias para el procesamiento consciente de la información se verían mermadas. Diferentes investigaciones muestran a la CPF como una estructura cerebral básica y necesaria, aunque todavía no se sabe con certeza qué mecanismos neurofisiológicos subyacen y permiten al individuo experimentar el contenido de la conciencia. Este trabajo pretende contribuir al avance sobre el conocimiento de los mecanismos nerviosos que permiten la experiencia de conciencia, y situar a la CPF en un marco teórico adecuado con la literatura científica existente.

Para llevar a cabo los objetivos planteados se diseñaron dos investigaciones empíricas y un artículo de revisión que sitúan a la corteza prefrontal como una región cerebral clave en la experiencia de conciencia. En la primera investigación se comparó la conectividad cortical entre pacientes con un trastorno neurocognitivo severo (TNS) y pacientes en estado de mínima conciencia (EMC) (León-Carrión et al. 2012). Las diferencias neuroconectivas entre ambos grupos se reflejaron claramente en el análisis espectral electroencefalográfico. El grupo de pacientes con un TNS presentaba un mayor número de conexiones entre las regiones posteriores y anteriores de la corteza que los pacientes en EMC. Este resultado sugiere que la experiencia de conciencia nace de la sincronización e integración de la región posterior de la corteza con la región anterior, formándose una gran red neuronal. Por tanto, el mecanismo nervioso que

permite la emergencia de la conciencia es la integración funcional de la corteza prefrontal con el resto de áreas corticales.

Después de la identificación de la CPF como un área cortical necesario, el siguiente objetivo fue abordar la cuestión sobre qué regiones de la CPF presentaban una mayor relevancia en la experiencia de conciencia. Para tal cuestión, se diseñó una segunda investigación (León-Domínguez et al. 2014) que valoraba la actividad intracortical de la CPF, usando una novedosa técnica conocida como espectroscopia funcional por rayos cuasi infra-rojos (fNIRS), durante una cirugía mayor con anestesia general. El uso de la anestesia general como medio para valorar la supresión y la emergencia de la experiencia de conciencia se debe a que elimina cualquier activación residual y aleatoria que pueda ocurrir por movimientos y sensaciones no controladas durante la condición experimental. Además la anestesia ofrece un marco clínico idóneo para el estudio de la conciencia debido a la reversibilidad de ésta durante la condición experimental. Los datos de esta investigación sugieren que sin la participación y activación de los circuitos mediales y dorso-mediales prefrontales, la experiencia de conciencia no puede emerger.

A continuación se realizó un tercer artículo de revisión para discernir el papel de la CPF en el sistema tálamo-cortical (León-Domínguez, et al., 2013). El sistema tálamo-cortical es la principal red nerviosa que regula el estado funcional del individuo para responder a las demandas ambientales. Mientras que el papel de la CPF en el sistema cortico-cortical está ampliamente demostrado como una región básica y necesaria, su papel en el sistema tálamo-cortical ha quedado relegado como secundario. Debido a esta discrepancia teórica, y a la importancia de los circuitos neuronales tálamo-corticales en los trastornos de conciencia, se optó por realizar una revisión teórica que integrase a la

CPF en las teorías que apoyan al sistema tálamo-cortical como estructura nerviosa principal en la experiencia de conciencia.

Se identificaron tres grandes redes neuronales controladas por los núcleos de proyección difusa del tálamo que mostraban diferentes características funcionales de la experiencia de conciencia. La primera gran red neuronal controla los procesos atencionales y de selección de la información relevante para el organismo. Esta red neuronal se encuentra modulada por la actividad del núcleo reticular talámico (TRN), y por el estado funcional de sus conexiones con el resto de estructuras cerebrales. La segunda red neuronal controla los procesos de activación fisiológica y motores necesarios para responder a las demandas ambientales de manera eficaz y eficiente. Esta segunda gran red neuronal está regulada por el núcleo intralaminar talámico (ILN) y por el estado funcional de sus conexiones con el resto de estructuras cerebrales. La tercera gran red neuronal controla los procesos mnésicos-emocionales. Esta gran red neuronal se encuentra regulada por los núcleos de la línea media del tálamo (MTN) y por el estado funcional de sus conexiones con diferentes estructuras cerebrales.

Estas tres grandes redes neuronales se encuentran morfológicamente diferenciadas, pero funcionalmente conectadas a través de varias áreas de solapamiento. A su vez, tienen importantes conexiones con la CPF, en especial con la región medial (mCPF). La región mCPF mantiene múltiples conexiones con cada uno de estos núcleos talámicos. Estos hallazgos sugieren que la experiencia de conciencia depende del estado funcional del bucle neuronal formado por la mCPF y los núcleos talámicos de proyección difusa (TRN, ILN, MTN). El eje talámico formado por el TRN-ILN-MTN regula cronométricamente el flujo de la información nerviosa a través de todo el cerebro permitiendo la sincronización entre distintas y distantes redes nerviosas. El papel de la mCPF es informar al eje talámico sobre el resultado de sus propias operaciones

nerviosas y del estado actual de excitación cortical. Por tanto, la experiencia de conciencia dependería del estado funcional de este bucle neuronal, donde la CPF es una de sus regiones principales. La conclusión principal de este trabajo de tesis doctoral es que sin la participación y sincronización de la corteza prefrontal con distintas y distantes redes neuronales, la experiencia de conciencia no podría emerger. De esta manera se sitúa a la integridad biológica y funcional de la CPF como un bio-marcador de la calidad, eficiencia y eficacia de la experiencia de conciencia.

-Nuestros microcosmos no son más que el reflejo de nuestros macrocosmos-



Robert Fludd, "Ultriusque Cosmi Historia" (historia de los dos mundo) Macrocosmos y Microcosmos, 1619.

La conciencia plantea los problemas más
desconcertantes en la ciencia de la mente.

No hay nada que conozcamos más
íntimamente que la experiencia consciente,
pero no hay nada más difícil de explicar.

- David Chalmers-

Creo que la conciencia y sus contenidos
son todo lo que existen. El espacio-tiempo,
la materia y los campos nunca fueron los
residentes fundamentales del universo, sino
que siempre han estado, desde el principio,
entre los contenidos más humildes de la
conciencia, dependientes de ella para su
propio ser.

- Donald Hoffman -

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

El interés por la conciencia nace en el mismo instante en el que el ser humano es capaz de hacer un análisis auto-reflexivo de su propia existencia. Aunque se sugiere que la conciencia ha estado presente en la tierra desde hace alrededor de 2.000 millones de años (Houdart, 1994), no es hasta el neolítico (10.200 años A.C.) cuando se obtienen las primeras evidencias de conciencia humana. En el neolítico, las prácticas de enterramiento de los miembros de la tribu expresaban las creencias espirituales y sugerían que los hombres de ese tiempo reflexionaban sobre la naturaleza de la vida humana (Clark & Riel-Salvatore, 2001; Pearson, 1999). Sin embargo, el término conciencia es relativamente reciente, pese a que su origen se empezó a fraguar en la antigua Grecia, en la era post-homérica (Jaynes, 1974), con las preguntas de los filósofos clásicos sobre el origen del ser humano. Diferentes autores señalan que en la Grecia clásica no aparece la palabra conciencia como tal (Wilkes, 1984), aunque es en este periodo cuando se planta la semilla que irá germinando hasta la concepción de conciencia actual. En la actualidad, el estudio de la conciencia puede ser abordado desde diferentes perspectivas. Una de las principales dificultades que nos encontramos a la hora de estudiar científicamente la conciencia es elegir el modelo teórico con el que nos aproximamos a ella (ver tabla 1):

Tabla 1.

Distintas aproximaciones filosóficas a la concepción de la Conciencia

Posicionamiento filosófico	Principios Básicos
Conexionismo	La conciencia emerge de la conectividad de las redes nerviosas.
Dualismo	La mente y cerebro son independientes.
Emergencia	Teoría filosófica que afirma que existen niveles de realidad con propiedades diferentes: lo mental surge, emerge, y depende de procesos físico-biológicos, pero sus propiedades son cualitativamente diferentes.

Epifenomenalista	La conciencia no responde a ningún propósito básico evolutivo en sí mismo, sino que surge como un epifenómeno del procesamiento de la información en el cerebro.
Funcionalista	La conciencia tiene un propósito funcional cuya base es neurobiológica.
Misteriosa	La cuestión sobre la conciencia es un misterio y no se puede resolverse científicamente.
Panprotopsiquismo	La conciencia es una función básica del universo.
Pampsiquismo	Todos los objetos materiales, incluso nano-objetos tienen alguna forma de conciencia.
Fenomenalista	La conciencia sólo puede ser entendida desde la experiencia subjetiva en 1º persona.
Reduccionista	Todos los eventos mentales se pueden reducir a eventos físicos y biológicos.

Muchas de estas concepciones teóricas han sido utilizadas por distintas disciplinas del saber, aunque cuando se habla de conciencia desde las neurociencias, ésta debe ser entendida como un proceso holístico y multidimensional. Una aproximación válida para el estudio de la conciencia desde un marco neurocientífico sería el uso de evidencias neuroanatómicas y neurofisiológicas para inferir sus propiedades inherentes. En el presente trabajo no rechazamos ninguna de las posiciones filosóficas, pero si que nos inclinamos más hacia unas posiciones que otras. A partir de una aproximación neuroanatómica y neurofisiológica, la conciencia es un proceso holístico que abarca distintas y distantes regiones cerebrales (conexionista), es teleonómica o dirigida a un propósito (funcionalista), y se puede reducir a la actividad cerebral que se produce en un sustrato orgánico nervioso (reduccionista). Además, esta visión más neurofuncional de aproximación al estudio de la conciencia converge a su vez con el emergentismo. De esta forma, se sitúa a la conciencia como un fenómeno

fisiológico regulado por distintas estructuras y conexiones neuronales del sistema nervioso, el cual es el origen de la experiencia subjetiva de conciencia o los *qualia*. El paso de la mera actividad nerviosa a la experiencia subjetiva de conciencia es uno de los grandes retos científicos a los que se enfrenta las neurociencias, y es conocido como el “problema difícil de conciencia” (Chalmers, 1995, 1998).

1.1. ¿Qué es la conciencia?

En la actualidad, pretender definir qué es la conciencia es una tarea laboriosa y compleja debido a la multidimensionalidad del fenómeno y a las diferentes perspectivas desde la que se puede abordar la cuestión en concreto. A través de siglos de estudio y contemplación metafísica, han sido numerosos los intentos de definir qué es la conciencia, siendo cada uno de ellos valiosos en sí mismos, pero infructuosos a la hora de acotar y generalizar el término conciencia.

En la actualidad, el estudio o contemplación metafísica de la conciencia se puede abordar desde 3 perspectivas diferentes (Bisiach, 1988). La primera perspectiva incluye entidades no físicas que van desde conceptos cartesianos tales como la “mente inmaterial” hasta concepciones religiosas como el “alma”. Este primer sentido de conciencia no puede ser considerado como un tema legítimo para la investigación científica. La segunda perspectiva de conciencia es de ser una experiencia fenomenológica de las sensaciones, las acciones y los pensamientos propios de cada individuo. Este sentido de conciencia es un fenómeno puramente subjetivo muy complejo de verificar externa y científicamente. Es lo que se conoce como el “problema difícil de conciencia”, cuya dificultad reside en definir el por qué y cómo tenemos *qualia*, es decir, cómo pasamos de la actividad cerebral a la experiencia subjetiva de conciencia (Chalmers, 1998, 1995). El tercer sentido por el cual puede ser definido la

conciencia se refiere a la monitorización de las representaciones internas que dependen de la actividad fisiológica de las diferentes redes o sistemas cerebrales. Esta última concepción de conciencia puede ser objeto de estudio científico.

Teniendo en consideración que la conciencia puede ser un objeto de estudio científico, ésta puede ser abordada desde dos posturas bien diferenciadas: una psicológica y otra biológica. Wilhelm Wundt y William James definieron a la psicología como la búsqueda del entendimiento de la experiencia de conciencia. Es decir, todos los actos psicológicos pueden ser reducidos a experiencias de conciencia. Por tanto, el estudio de la conciencia se podría entender según estos autores como el principio básico de la mente, y por tanto, de la psicología. James escribió que la conciencia debe relacionarse con todo el conjunto de los actos mentales, a la vez que negaba cualquier realidad de los procesos inconscientes (James, 1904). En la actualidad, la negación de los procesos inconscientes en la conciencia ha sido demostrada como falsa, ya que diferentes investigaciones han aportado evidencias claras de cómo los procesos inconscientes afectan a los procesos o conductas conscientes (Capa, Bouquet, Dreher & Dufour, 2013; Finkbeiner & Friedman, 2011).

En el presente trabajo de tesis doctoral se va a abordar la cuestión de la conciencia desde un prisma más biológico que psicológico, pero sin olvidar la importancia de ésta en los estados mentales. Definir la conciencia en términos biológicos requiere un ejercicio teórico de carácter retrospectivo, y es necesario explicarla desde una perspectiva darwiniana. Jaques Monod (1971) propone un modelo teórico sobre el nacimiento de la vida como un proceso evolutivo emergente del azar y la necesidad. Si tenemos en consideración la postura darwiniana y la posibilidad de la emergencia de la conciencia como un producto del azar y la necesidad, podríamos decir que la conciencia tiene una función teleonómica: permitir al organismo adaptarse al

medio. Por tanto, la conciencia es una condición funcional y biológica que ha emergido a través de la evolución, filogenética y ontogenética, con el fin de dar una solución a una necesidad: la adaptación al medio. Los organismos vivos, en menor o mayor medida, han generado un sistema de conciencia propio para percibir y procesar la información sensorial del medio para integrarla con su propio estado funcional (Dahl, 1922; Damasio, 1998; Kahn, Pace-Schott & Hobson, 1997; Margulis & Sagan, 1995; Romijn, 1997; Vanderwolf, 2000). Gracias a este procesamiento biológico de la información y de las distintas adaptaciones nerviosas, mecánicas y/o conductuales, los organismos pueden responder y solucionar las propias necesidades biológicas, ambientales y/o sociales. En el caso concreto del ser humano, la conciencia se puede entender como el sustrato neurobiológico sobre la que se apoya toda cognición humana (Northoff, 2013; Singer, 2001), y por extensión también toda la historia y cultura humana. Sin conciencia no existiría la humanidad tal y como la conocemos. La capacidad del ser humano de percibir el entorno, y poder realizar predicciones sobre fenómenos naturales o comunitarios, es la base sobre la que se han formado las diferentes sociedades y culturas. La propiedad humana de retener y manipular voluntariamente la información con un carácter proyectivo, ha provocado que los seres humanos seamos los animales con mejor adaptación al entorno. Por tanto, la conciencia es un estado cerebral basal, funcional y dinámico que permite, mediante vías indirectas, el procesamiento cognitivo necesario de la información con el fin de emitir una respuesta adecuada al entorno (León-Domínguez et al., 2013). Este procesamiento cognitivo de la información puede ser tanto consciente como no consciente (Capa et al., 2013; Finkbeiner & Friedman, 2011; Froufe, Sierra & Ruíz, 2009; Tamietto & de Gelder, 2010). Aunque numerosos autores sugieren una diferenciación entre los procesos cognitivos conscientes y no conscientes, en el presente trabajo de tesis doctoral

se sostiene que en individuos sanos, la amplia mayoría de los procesos cognitivos no conscientes sustentan a los procesos cognitivos conscientes (Capa et al., 2013; Finkbeiner & Friedman, 2011). Por tanto, los procesos nerviosos relacionados con la conciencia permiten y regulan, directa o indirectamente, los procesos cognitivos conscientes y no conscientes (Damasio, 1998). Una lesión en los núcleos nerviosos o en las conexiones funcionales que soportan la conciencia supondrán un fallo generalizado en el sistema, y por consiguiente, también en la integridad funcional de los procesos cognitivos (Fernández-Espejo et al. 2011; Schiff, 2008).

Una de las principales barreras que encontramos a la hora de estudiar y definir la conciencia es el uso de la terminología adecuada. Existe una clara discrepancia interdisciplinar e intradisciplinar a la hora de explicar los resultados de las investigaciones sobre la conciencia (Tassi & Muzet, 2001). Esta discrepancia existe porque todavía no existe un gran acuerdo interdisciplinar común con el que trabajar profesionalmente la conciencia, y ahí radica la principal dificultad a la hora de estudiar y hablar sobre ésta (Chalmers, 1998; Churchland, 1986; Perry, 1904). El principal obstáculo en el estudio de la conciencia no reside en los límites intrínsecos metodológicos de intentar transformar una experiencia subjetiva humana en un tema objetivo de investigación, sino en el marco teórico del fenómeno (Delacour, 1997). A pesar de las diferentes perspectivas de las investigaciones empíricas y teóricas sobre la conciencia, en la actualidad existe un acuerdo común que indica la existencia de una clara correlación fisiológica entre estados mentales y cerebrales: cualquier estado mental (o estado de conciencia) está asociado a un estado cerebral. Por lo que resulta imposible concebir un cambio en el estado mental sin que se produzca un cambio en el estado neuronal (Crick & Koch, 1994; Frith, Perry & Lumer, 1999; Monaco, Mula & Cavanna, 2005). Por tanto, cambios en la experiencia de conciencia o en el contenido de

conciencia se debe a cambios en la estado funcional de las estructuras nerviosas o en la actividad de las estructuras cerebrales que dan lugar a la conciencia.

Desde un punto de vista neurocientífico y clínico, la conciencia humana puede describirse a través de sus dos cualidades funcionales: contenido de conciencia y nivel de alerta (Laureys, 2005; Plum & Posner 1980) (ver Figura 1). El contenido de la conciencia define en última instancia a la experiencia de conciencia y a la capacidad del sujeto para estar “conectado” con su entorno. Un aumento de la complejidad del contenido indica una mayor elaboración de la información. Por otro lado, el nivel de alerta se refiere a la disponibilidad funcional que tiene un individuo para responder a las demandas externas. A mayor nivel de alerta, mejor es la capacidad del individuo de responder adecuadamente a las demandas ambientales. Aunque el nivel de alerta sea el adecuado, diferentes investigaciones de pacientes con trastorno de conciencia muestran como no es el único requisito suficiente y necesario para que el sujeto se encuentre plenamente consciente de lo que sucede a su alrededor (Giacino, et al. 2002 ; Laureys, 2005).

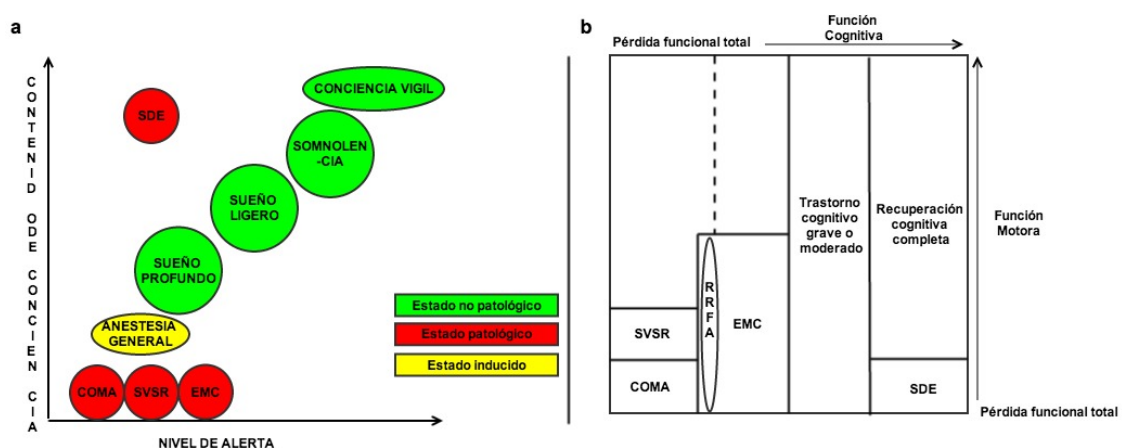


Figura 1. (a) En esta figura se sitúan los diferentes estados de conciencia, tanto los estados patológicos como los no patológicos. El contenido de conciencia se encuentra regulado por las redes cortico-corticales y se define como la capacidad del individuo de procesar información proveniente del exterior (Dehaene, Sergent & Changeux. 2003). Por otro lado el nivel de alerta se encuentra regulado por la red

tálamo-cortical y se define como la capacidad o disponibilidad del individuo para responder adecuadamente a las demandas ambientales (Tononi, 2004). Ambas redes nerviosas se encuentran neuroanatómicamente diferenciadas, aunque comparten áreas de solapamiento (adaptación de Laureys, 2005). **(b)** Esta imagen sitúa los trastornos de conciencia desde una perspectiva funcional. Para la restauración de las funciones cognitivas y la mejora en el grado de conciencia, se debe producir una restauración funcional motora y cognitiva a niveles cercanos previos a la lesión cerebral (para profundizar sobre el tema consultar Schiff et al. 2002). **SVSR**: síndrome de vigilia sin respuesta; **RRFA**: redes neuronales residuales y aisladas; **EMC**: estado de mínima conciencia; **SDE**: síndrome de enclaustramiento

La experiencia de conciencia es la capacidad de un individuo de darse cuenta de sus propios contenidos mentales, y de emitir una conducta apropiada a partir de la experiencia generada por la mera contemplación de su propio contenido de conciencia. De hecho, la experiencia de conciencia se refiere a la capacidad de un individuo de percibir, procesar e integrar la información sensorial de forma adecuada, de manera que pueda generar una conducta que ayude a resolver una demanda ambiental (Tononi, 2004). En tal supuesto, la experiencia de conciencia emerge cuando el individuo se encuentra con un nivel de alerta adecuado y con disponibilidad para procesar neurológicamente la información sensorial (Gaillard et al. 2009; Schiff, 2008). La integridad de la experiencia de conciencia se encuentra supeditada a la integridad del sustrato orgánico y al estado funcional que subyace entre entre las diferentes áreas cerebrales (Dehaene, Changeux, Naccache, Sackur & Sergent, 2006; Delacour, 1997; Gaillard et al., 2009). Tononi y Edelman (1998) identifican dos propiedades que subyacen a la experiencia de conciencia: integración y diferenciación. Es decir, el contenido de conciencia es visto como una “imagen” completa, y no por las partes individuales o dimensiones sensoriales que componen dicha “imagen”. A su vez, el contenido de conciencia está altamente diferenciado, es decir, en un corto periodo de tiempo, un individuo puede experimentar diferentes estados de conciencia. Por ejemplo, si consideramos las imágenes visuales, se puede discriminar fácilmente un gran número

de imágenes en una fracción de segundo (Biederman, 1972). Estas características funcionales son un requisito necesario para que la experiencia de conciencia se muestre de forma eficiente y efectiva. Por tanto, la experiencia de conciencia se refiere:

1. A la capacidad del individuo de encontrarse activado fisiológicamente.
2. A la capacidad de discriminar, procesar e integrar diferente información sensorial y contextual en un único contenido de conciencia.
3. A la capacidad de emitir una respuesta adecuada a las necesidades creadas.

1.2. Teorías de la conciencia

En la actualidad co-existen diferentes teorías que pretenden explicar las principales características de la conciencia humana. La conciencia es un fenómeno global que nace de la conexión de los distintos núcleos y redes nerviosas cerebrales en un “espacio global de trabajo”, donde diferentes procesos cognitivos concurren para dar solución a ciertas demandas ambientales (Baars, 2005; Dehaene, Kerszberg & Changeux, 1998). Según Baars (2005), la teoría de “espacio global de trabajo” genera predicciones explícitas de los aspectos conscientes de la percepción, emoción, motivación, aprendizaje, memoria de trabajo, control voluntarios y sistemas auto-referenciales del cerebro. Además, la conciencia emerge de la capacidad que tiene de integrar la información nerviosa en esquemas funcionales para el individuo (Tononi, 2004). En el ser humano, la integración de la información depende de las interacciones de una multitud de estructuras cerebrales, donde el estado funcional de cada estructura es causalmente dependiente de la capacidad de integración de las restantes estructuras cerebrales a las que se encuentra conectada. Las principales estructuras que integran la información nerviosa las denomina Tononi “complejo nervioso principal” y se encuentra en el sistema tálamo cortical. Dependiendo de la dimensión sensorial que

haya que procesar, diferentes estructuras cerebrales se van adhiriendo y separando del “complejo nervioso principal”, formando un “complejo nervioso dinámico” (ver Figura 2) (Tononi, 2004). Esta integración funcional de la información nerviosa puede ser de dos tipos: un procesamiento automático y estereotipado que ocurre en pequeños grupos neuronales conectados localmente, o un procesamiento consciente, lento (comparado con el procesamiento automático) y elaborado que ocurre cuando estos grupos neuronales locales se sincronizan con otros grupos neuronales lejanos, formando una gran red neuronal (Crick & Koch, 1995, 2003; Baars, 2005; León-Carrión, et al. 2012). Estas teorías de la conciencia, que son actualmente las más importantes, resaltan que aquella no se encuentra localizada en una única estructura cerebral, sino que emerge de la capacidad de sincronización de distintas y distantes estructuras cerebrales. Además también señalan que la conciencia tiene como objetivo percibir, procesar e integrar información sensorial de forma que se genere contenidos de conciencia que puedan ser manipulados por el individuo.

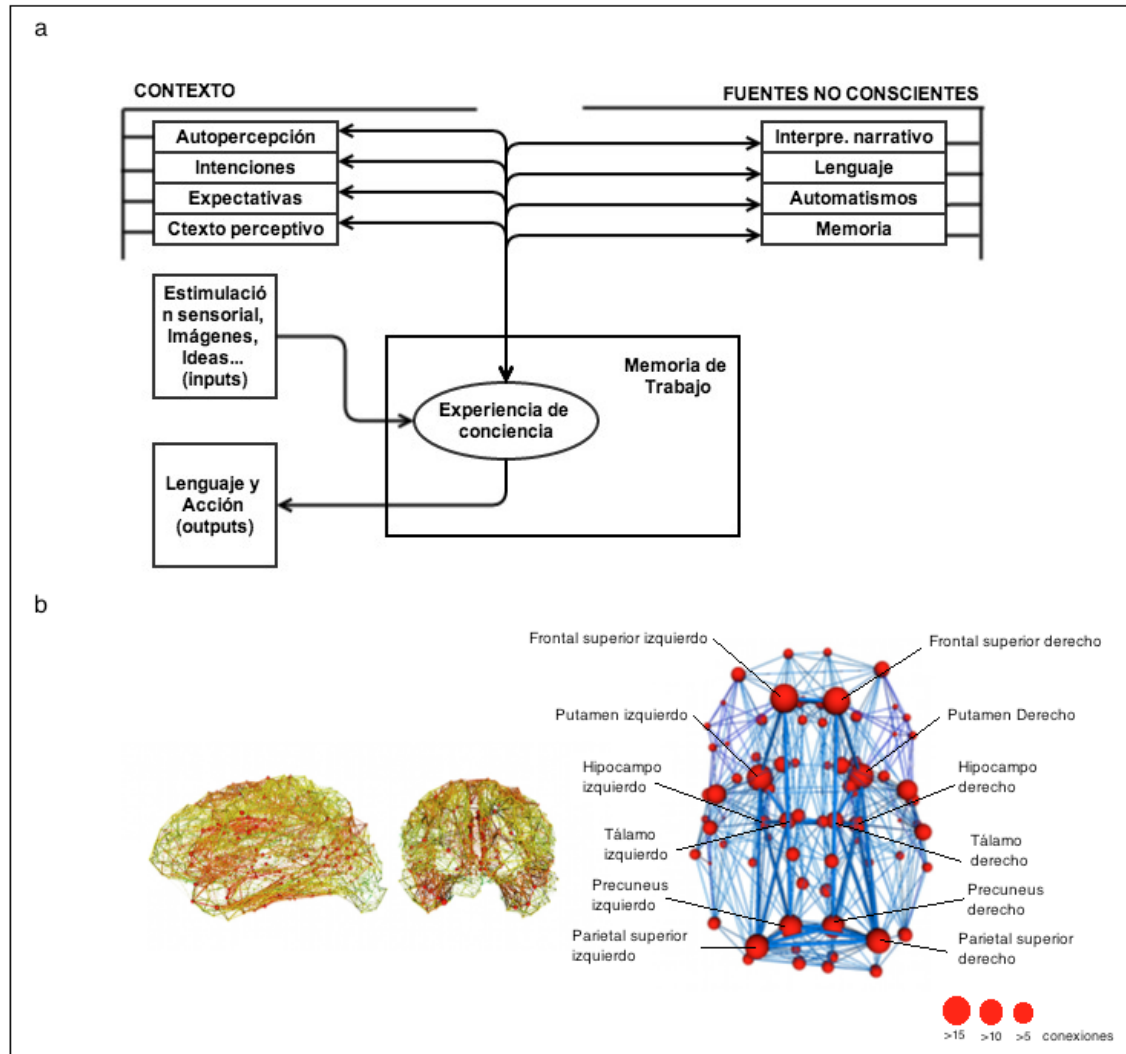


Figura 2. **(a)** Representación esquemática de la teoría del “espacio global de trabajo” de Baars (2005). El contenido de conciencia se representa en la memoria de trabajo. Una vez que el individuo es consciente, se activan diferentes regiones no conscientes del cerebro que incluyen los interpretadores narrativos, capacidad de lenguaje y automatismos. En términos cerebrales, estas regiones se encontrarían localizadas en ciertas regiones como el hipocampo y los ganglios de la base, los cuales no definen por sí solas la experiencia de conciencia como tal, pero dan forma al contenido de conciencia. No obstante, la cognición consciente está siempre modelada por los procesos no conscientes (adaptado de Baars, 2005). **(b)** Esta gráfica representa en términos neurológicos lo que sería el “espacio global de trabajo” (Baars, 2005; Dehaene et al., 1998). En términos modernos, el “espacio global de trabajo” se correspondería con el conectoma humano (dibujos extraídos de van den Heuvel & Sporns, 2011). En este gráfico se representa los núcleos neuronales que muestran más conexiones con el resto de estructuras cerebrales. Si atendemos a la teoría de Tononi (2004), el “complejo nervioso principal” podría estar formado por los núcleos nerviosos que presentan mayores conexiones, mientras que el “complejo nervioso dinámico” se formaría a través de las adherencias y deshaderencias de distintos núcleos neuronales al “complejo nervioso principal” según la tarea cognitiva los requiera.

Otra teoría interesante y de carácter evolutivo es la que presentan Edelman y Tononi (2000). Esta teoría sugiere que las distintas redes cerebrales se han ido formando y definiendo en base a la estimulación recibida, por lo que la estimulación ambiental es la que ha ido modelando filogenéticamente las redes cerebrales que subyacen a la experiencia de conciencia. El darwinismo neuronal explica como en la historia filogenética del hombre, la experiencia de conciencia ha ido seleccionando aquellas redes neuronales útiles que más se activaban en detrimento de otras que se activaban con menor frecuencia (Edelman & Mountcastle, 1978; Edelman & Tononi, 2000). Además, una reciente investigación demuestra como la “presión de selección directa” explica la selección de aquellas redes neuronales que reduce el coste de las conexiones entre grupos neuronales (Clune, Mouret & Lipson, 2013).

Otras teorías de la conciencia se centran más en su aspecto funcional. La “Hipótesis de Integración Cruzada” (COI) sugiere que la conciencia emerge de la sincronización de las representaciones de primer orden (información sensorial) con las representaciones de segundo orden (sistemas ejecutivos) (Kriegel, 2007). Las representaciones de primer orden son aquellas representaciones básicas creadas a partir de la información sensorial (color, tacto, profundidad...), mientras que las representaciones de segundo orden son aquellas que se forman debido a la disponibilidad de las funciones ejecutivas para manejar la información sensorial y abstraer meta-características imposibles de definir únicamente con las representaciones de primer orden (significados). Por otro lado, Block (2007) señala que la conciencia está formada por cuatro dimensiones: (i) conciencia fenomenológica, (ii) acceso a la conciencia, (iii) monitorización de la conciencia y (iv) auto-conciencia. La conciencia fenomenológica es la naturaleza cualitativa de la experiencia, el acceso a la conciencia se refiere a la capacidad de procesar e informar verbalmente del contenido de la

conciencia, la monitorización de la conciencia está íntimamente ligada a los procesos atencionales y a la capacidad de percibir los elementos que componen tanto el mundo externo como interno, y finalmente la auto-conciencia es la capacidad metacognitiva de tener conciencia de la propia conciencia. Otra teoría interesante es la teoría de la conciencia emocional (EMOCON), que señala que la información del exterior interacciona con las representaciones previas, dotando al contenido de la conciencia un carácter emocional (Thagard & Aubei, 2008). Según estos autores la experiencia emocional nace del resultado de la interacción de distintas áreas cerebrales (corteza cingulada anterior, corteza prefrontal dorsolateral, corteza orbitofrontal, corteza prefrontal ventromedial, ínsula, amígdala, tálamo y sistema dopaminérgico) que se encuentran coordinadas por la memoria de trabajo. Por último, conviene señalar una interesante teoría de la conciencia que propone Hobson (2009) que sugiere la existencia de una protoconciencia, que es un estado primordial de organización cerebral y precursora de la conciencia humana. Hobson sugiere que la fase de movimientos oculares rápidos (MOR) del sueño sería un estado de protoconciencia previo a la conciencia propiamente humana, ya que permite el desarrollo ontogénico de las estructuras cerebrales que intervienen en la conciencia, y prepara al niño al mundo real a través del sueño.

Como hemos visto, existen numerosas teorías de la conciencia que muestran diferentes aspectos de ella de manera satisfactoria, pero ninguna de ellas es capaz de explicar por sí misma qué es y cómo funciona la conciencia. Tal como dijo Posner (1994), “ninguna de estas características es conciencia por sí misma, al igual que el ADN no explica la vida por sí mismo”. En la actualidad no existe ninguna teoría que aglutine todo el conocimiento generado a lo largo de las últimas décadas, y desarrolle un modelo de conciencia que pueda ser utilizado en distintos ámbitos clínicos para el

diagnóstico y el tratamiento de distintas patologías cerebrales relacionadas con aquella. Muchas veces, el problema de no tener un modelo adecuado viene determinado por la propia formación del investigador, por el ámbito desde donde se aborda la conciencia, y otras por las limitaciones técnicas en el estudio del cerebro (Northoff et al., 2010). Desde un punto de vista neuropsicológico, la conciencia se entiende como la relación que mantiene la actividad fisiológica, con la conducta final del individuo en un momento concreto, según unas determinadas necesidades (Northoff, 2013). La neuropsicología aporta al estudio de la conciencia la valoración del componente conductual de esta, y por tanto, le resulta imposible definir la conciencia sin entenderla con el componente de respuesta observable y mensurable que emite el sujeto (Giacino et al. 2002). El sujeto necesita tener intactas las redes neuronales que le permiten procesar e integrar información tanto del exterior como del interior, y finalmente emitir una conducta eficaz acorde con las posibilidades que el contexto ofrece (León-Carrión et al. 2013). Muchos sujetos con un traumatismo craneoencefálico (TCE) o un accidente cerebrovascular pueden responder a las demandas ambientales, pero no de forma adecuada o eficiente (Laureys et al. 2000). Si la lesión cerebral se produce en algunas de las redes neuronales que regulan el procesamiento y la integración de la información sensorial, la conciencia como tal también se vería afectada (León-Carrión et al. 2013). Por tanto, cuando nos referimos a la conciencia humana desde un punto de vista neuropsicológico no podemos olvidar el sustrato neurobiológico y neurofuncional de esta.

1.3. Correlatos Neuronales de la conciencia

Uno de los grandes olvidados en neurociencias al definir la conciencia es el contexto. Es un sentido estricto, la conciencia no empieza en el cerebro, sino que es la consecuencia del intercambio de información entre un sistema complejo abierto

(sistema nervioso) y su contexto próximo. Sin un rico ambiente estimular, la conciencia no podría emerger, ya que el cerebro no recibiría estímulos con información sensorial que analizar. Si realizamos un experimento mental propio del campo de las físicas (conocido originalmente como Gedanken Experiment) e imaginamos un neonato que es aislado sensorialmente nada más nacer, el sistema nervioso de este neonato no podría desarrollarse al no recibir estimulación que moldease su complejo entramado neuronal. Con el paso del tiempo las potenciales redes neuronales de las que disponía el neonato, se irían atrofiando cual planta que no se riega. Por lo tanto, cuando queremos entender la conciencia desde un punto de vista holístico, no nos podemos olvidar del contexto del que se nutre.

En la conciencia humana el contexto nutre de señales físicas a los órganos sensitivos, y estos a través de complejos sistemas de percepción y procesamiento, transforman estas señales físicas en señales eléctricas que son transportadas hasta diferentes estructuras cerebrales. La integridad de los procesos de transducción de las señales en señales eléctricas es un proceso básico y necesario para la conciencia, pero no se puede definir como conciencia, ya que la representación explícita del estímulo se encuentra diseminada por distintos canales sensoriales que no se encuentran e integran hasta que alcanzan estructuras cerebrales superiores. El primer gran órgano de integración de la información sensorial se encuentra en el tronco del encéfalo, y su estructura principal es el “Sistema Activador Reticular Ascendente” (SARA).

1.3.1. El sistema activador reticular ascendente y la conciencia

La conciencia emerge de la activación secuencial del cerebro primitivo (tronco del encéfalo, hipotálamo y tálamo) y la neocorteza. La información percibida por los órganos sensoriales alcanza en primer lugar al SARA, el cual activa posteriormente al

tálamo y a la corteza (Kolmac & Mitrofanis, 1998, 1997; Långsjö et al. 2012; Moruzzi & Magoun, 1949; Silva et al. 2010). El SARA se origina en la parte superior del tronco cerebral, en la zona adyacente a la unión de la protuberancia y el mesencéfalo, y continua hacia el diencéfalo, donde se separa en dos ramas (Moruzzi & Magoun, 1949; Saper, Scammell & Lu, 2005; Starzl, Taylor & Magoun, 1951). (ver Figura 3)

La primera rama del SARA proyecta a los núcleos talámicos de proyección difusa, entre los que destacan el núcleo reticular del tálamo (TRN), el núcleo intralaminar (ILN) y los núcleos de la línea media (MTN) (ver Figura 3), los cuales son esenciales para las transmisiones tálamo-corticales (Lam & Sherman, 2011; León-Domínguez et al., 2013). Las conexiones del SARA con el TRN, el ILN y los MTN actúan como un mecanismo nervioso que puede bloquear la generación de los ritmos tálamo-corticales, y la emergencia de la activación y la vigilia (Krout, Belzer & Loewy, 2002; Lavoie & Parent, 1991; McCormick, 1989; Oke, Carver, Gouvion & Adams, 1997; Saper et al., 2005; Schiff, 2008).

La segunda rama del SARA proyecta a la región lateral del hipotálamo, al cerebro anterior basal y a la corteza cerebral (ver Figura 3) (Jones, 2003; Saper, Chou & Scammell, 2001; Saper, 1985). Estas aferencias corticales están compuestas por poblaciones neuronales monoaminérgicas, que incluyen a las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, neuronas serotoninérgicas de la región dorsal y medial de los núcleos del raphe, neuronas dopaminérgicas de la región ventral de la sustancia gris periacueductual, y neuronas histaminérgicas del núcleo tubero-mamilar. Además, la región lateral hipotalámica, secretora principalmente de melanina y orexinas/hipocretinas, proyectan también sobre la corteza (Saper, 2005) y a los núcleos de proyección difusa del tálamo (Date et al. 1999; Govindaiah & Cox, 2006; de Lecea et al. 1998; Peyron et al. 2000). Lesiones a lo largo de esta segunda rama está relacionado

con la narcolepsia y otros trastornos del sueño en ratas (Gerashchenko, Blanco-Centurion, Greco & Shiromani, 2003). Por ejemplo, la pérdida de hipocretina está relacionada con la desactivación de la vigilia y con la pérdida del tono muscular de los ataques catapléjicos (Mileykovskiy, Kiyashchenko & Siegel, 2005).

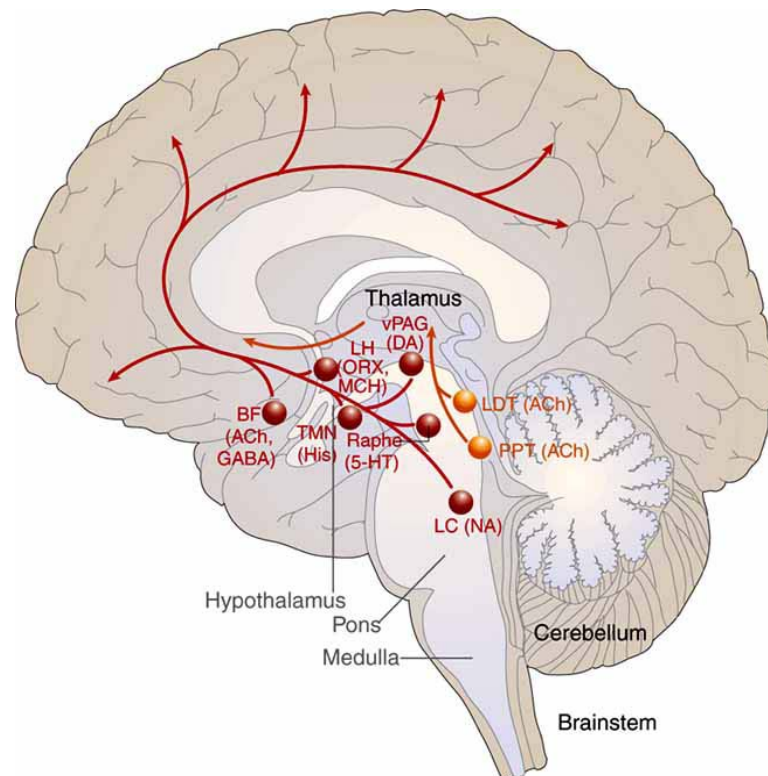


Figura 3. Dibujo esquemático que muestra los componentes claves en el SARA (Saper et al., 2005).

Brainstem: tronco del encéfalo; **Cerebellum:** cerebelo; **Medulla:** bulbo raquídeo; **Pons:** protuberancia; **Hypothalamus:** hipotálamo; **Thalamus:** tálamo; **LC:** locus cerúleo; **PPT:** núcleo pedúnculo pontino; **LDT:** núcleo tegmental dorsolateral; **Raphe:** núcleos del Raphe; **TMN:** núcleo tubero-mamilar; **BF:** núcleos basales; **LH:** hipotálamo lateral; **vPAG:** área ventral de la sustancia gris periacueductual; **NA:** noradrenalina; **ACh:** acetilcolina; **5-HT:** serotonina; **His:** histamina; **GABA:** Ácido γ -aminobutírico; **ORX:** orexina; **MCH:** hormona concentradora de melanina; **DA:** dopamina

El tronco del encéfalo es una unidad básica para la conciencia, aunque su actividad aislada no se puede definir como conciencia. La función del tronco del encéfalo, y en concreto del SARA, es la de activar mediante vías aferentes sensitivas el tálamo y la corteza (Kolmac & Mitrofanis, 1998, 1997; Långsjö et al., 2012; Moruzzi &

Magoun, 1949; Silva et al., 2010). Por tanto, el SARA puede ser considerado como el “interruptor” que enciende o activa las redes neuronales que son el sustrato de la conciencia.

Desde un punto de vista funcional existen dos grandes redes neuronales relacionadas con la conciencia: la red tálamo-cortical (Edelman, 2003; Edelman & Tononi, 2000; León-Domínguez et al., 2013; Tononi, 2004) y la red cortico-cortical (ver Figura 4) (Crick & Koch, 1995, 2003; Dehaene et al., 1998; Galliard, et al., 2009; Greicius, Krasnow, Reiss & Menon, 2003; León-Carrión, et al. 2012). La red tálamo-cortical está compuesta por diferentes áreas neuronales corticales y talámicas que procesan la información automáticamente y que son la base de los procesos conscientes (León-Domínguez et al., 2013; Tononi, 2004). Por otro lado, las redes cortico-corticales pueden considerarse el sustrato del contenido de conciencia y los *qualia* del individuo, es decir, la experiencia subjetiva de conciencia (Chica, Paz-Alonso, Valero-Cabré & Bartolomeo, 2013; Crick & Koch, 2003; Greicius et al., 2003; León-Carrión et al. 2012). Ambas redes se encuentran ampliamente diferenciadas, aunque anatómica y fisiológicamente se encuentran intrínsecamente interconectadas, ya que el sistema tálamo-cortical es el facilitador de los procesos cortico-corticales (León-Domínguez et al., 2013; Li, Ibrahim, Liu, Zhang & Tao, 2013; Lien & Scanziani, 2013).

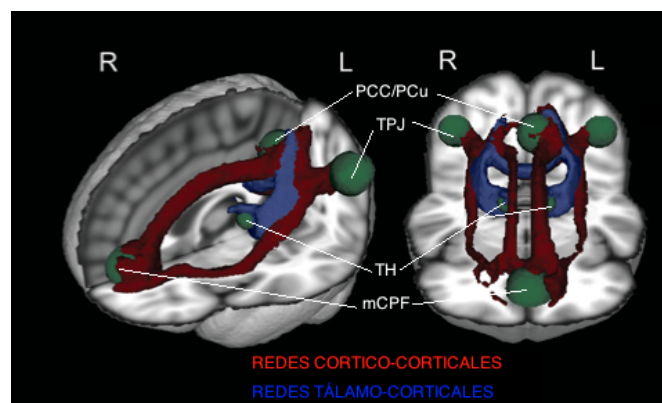


Figura 4. Representación tridimensional tractográfica de las redes cortico-corticales (en rojo) y las redes tálamo-corticales en sujetos sanos en reposo. **PCC**: corteza cingulada posterior; **PCu**: precuneus; **TH**: tálamo; **mCPF**: corteza medial prefrontal (Fernández-Espejo et al., 2012).

1.3.2. El sistema tálamo-cortical y la conciencia.

Uno de los principales modelos para la investigación de los correlatos neuronales de conciencia es el estudio de los trastornos de conciencia causados por lesiones cerebrales de diferente etiología, como pueden ser los traumatismos craneoencefálicos (TCE) y los accidentes cerebrovasculares (ACV). Los trastornos de conciencia causados por un TCE o un ACV pueden desembocar en un trastorno conductual que impida o dificulte la relación del paciente con el entorno. A lo largo de la historia, el estudio de estos pacientes a sido complicado debido al poco conocimiento que se tenía sobre la función cerebral. En cambio, hoy en día, las modernas técnicas de neuroimagen como la resonancia magnetica funcional, la tomografía por emisión de positrones, la tomografía computarizada de emisión fotónica, la magnetoencefalografía, la electroencefalografía, y otras más modernas como la optogenética, han generado un basto conocimiento sobre el tema. Por ejemplo, las teorías que sostienen que el sistema tálamo-cortical tiene un papel clave en los estados de conciencia, tienen como base el estudio clínico y de neuroimagen de pacientes con daño cerebral.

Los pacientes con daño cerebral pueden experimentar cambios en la vigilia, en los niveles de alerta o incluso en la misma experiencia de conciencia. El trastorno de conciencia más grave que puede padecer un paciente a nivel fisiológico y motor es el estado de coma. El correlato clínico del coma es una perdida total de vigilia, con ojos cerrados y ausencia de respuesta motora, exceptuando la función refleja (Chatrian, 1990). Durante el coma el cerebro alcanza un bajo nivel de actividad neuronal y metabólica (Kroeger, Florea & Amzica, 2013), y generalmente su origen se debe a

fallos en el SARA (Loeb, Stirling & Meyer, 1965; Loeb, 1958; Young, 2009). Además, el coma puede estar causado por lesiones en el núcleo parabraquial, locus cerúleo, núcleos del raphe, núcleo tegmental latero-dorsal y el núcleo pontis oralis (Parvizi & Damasio, 2003). Debido al bajo metabolismo y actividad cerebral, las fases iniciales del coma son comparables al sueño profundo (Davis & Davis, 1939), mientras que el coma profundo muestra una actividad electroencefalográfica cuasi-plana muy parecida a la que se observa en los estados de muerte cerebral (Teasdale & Jennet, 1974).

Otro trastorno de conciencia debido a lesiones traumáticas o vasculares es el estado vegetativo, o su término más reciente, el síndrome de vigilia sin respuesta (SVSR) (Laureys et al. 2010). A diferencia del coma, el SVSR se asocia con lesiones localizadas en estructuras cerebrales más superiores. Aunque también existen evidencias que sugieren que el daño en la conectividad funcional entre el SARA y el precuneus (PCu) puede desembocar en un SVSR (Silva et al., 2010). Este autor sugiere que la conexión funcional entre la corteza y el tronco del encéfalo es necesaria para la conciencia perceptiva. A pesar de que estas lesiones en la conectividad funcional del tronco del encéfalo con la corteza puede desembocar en un SVSR, este se suele asociar más con lesiones a nivel talámico y en las conexiones tálamo-corticales. Las lesiones del sistema tálamo-cortical se encuentran mayormente relacionadas con el SVSR, y en menor medida con los estados de mínima conciencia (EMC) (Jennett, Adams, Murray & Graham, 2001). En estudios post-mortem de pacientes con daño cerebral traumático que se encontraban en estado vegetativo, muestran que el tálamo estaba dañado en un 80% de la muestra (Adams, Graham & Jennett, 2000; Adams, Jennett, McLellan, Murray & Graham, 1999). Estas evidencias sugieren que la integridad biológica del tálamo podría ser un indicador de los trastornos de conciencia (Fernandez-Espejo et al. 2010).

Fernandez-Espejo et al. (2010), demuestran la existencia de atrofia bilateral en el núcleo dorso-medial del tálamo en el SVSR y en los EMC cuando se comparan con sujetos sanos. Estos núcleos juegan un papel importante en las funciones cognitivas debido a las múltiples conexiones recíprocas que mantiene con diferentes regiones cerebrales como la CPF, corteza temporal, amígdala y el sistema límbico; y sus conexiones con otros núcleos talámicos asociados a diferentes áreas del lóbulo parietal y temporal (Maxwell et al. 2004). Además, la restauración funcional del núcleo intralaminar del tálamo con la corteza cingulada anterior y la CPF, pueden desembocar en una recuperación o mejora de los estados patológicos de conciencia (Laureys et al. 2000).

La restauración funcional de las conexiones cerebrales puede llevar a una recuperación de distintas funciones cognitivas y conductuales básicas para la conciencia (Voss et al. 2006). Pacientes en EMC y con el SVSR que han sido comparados con sujetos sanos, muestran una reducción morfofuncional de las fibras cortico-corticales, y de las fibras que conectan la corteza cingulada posterior (PCC) y el PCu con el tálamo (Fernández-Espejo et al. 2012). La integridad de la conectividad funcional entre el PCC/PCu y el tálamo se encuentra relacionada con lesiones en el tálamo central en algunos pacientes en EMC y con el SVSR (Castaigne et al. 1981; Schiff, 2008). Por ejemplo, lesiones en la porción anterior del núcleo intralaminar talámico pueden desembocar en el SVSR (Maxwell et al. 2004).

Tanto el PCC/PCu como los núcleos centrales del tálamo se relacionan con la “Red Neuronal por Defecto” (RND) (Crone et al. 2011; Fernández-Espejo et al. 2011). La RND se encuentra en su máxima activación cuando el sujeto se encuentra en reposo, y presenta conexiones tanto cortico-corticales como tálamo-corticales (Fernández-Espejo et al. 2011; Greicius et al., 2003; Raichle et al. 2001). El papel que juega la RND

en la conciencia es básico y necesario, ya que se ha demostrado que la alteración de la conectividad funcional entre las distintas regiones de la RND puede desembocar en un EMC o en el SVSR (Boly et al., 2009; Vanhaudenhuyse et al. 2010). Muchos de los pacientes que padecen un trastorno de conciencia muestran una desconexión funcional de las áreas corticales y talámicas que componen la RND (Boly et al. 2009; Cauda et al. 2009; Fernández-Espejo et al. 2012; Laureys et al., 1999). Kim, Kim, An y Im (2010) encontraron que los pacientes con el SVSR tenían una actividad reducida en la PCC y en el PCu izquierdo, mientras que la actividad de otras estructuras de la RND se mantenía sin cambios significativos. En un estudio de un caso único de un paciente con el SVSR se muestra la supervivencia de conexiones funcionales cortico-corticales con todas las áreas cerebrales exceptuando el tálamo (Boly et al. 2009). Por tanto, los pacientes que desarrollan un SVSR debido a lesiones traumáticas no son capaces de distribuir apropiadamente la información nerviosa entre el tálamo y la corteza. Por esta razón, las lesiones que afecten al tálamo, a las conexiones tálamo-corticales y a las lesiones específicas en el PCC/PCu pueden desembocar en un SVSR.

La transición clínica de pacientes con el SVSR a pacientes en EMC está relacionada con la restauración funcional de la red fronto-parietal (Laureys, Owen & Schiff, 2004; Laureys et al., 1999) y de sus conexiones cortico-tálamo-corticales (ver Figura 5) (Laureys et al. 2000). Por ejemplo, una reciente investigación muestra como un paciente pasó de un SVSR a un EMC a través de la restauración parcial de las conexiones fronto-parietales (León-Carrión et al. 2013). Mientras que los pacientes con el SVSR muestran una pérdida total de la función cognitiva y un fallo en la restauración de los aspectos funcionales básicos de los estados de alerta, los pacientes en EMC pueden representar una recuperación parcial de las estructuras cerebrales mínimas

requeridas para la organización del comportamiento complejo y la respuesta a la estimulación sensorial (Schiff, 2005).

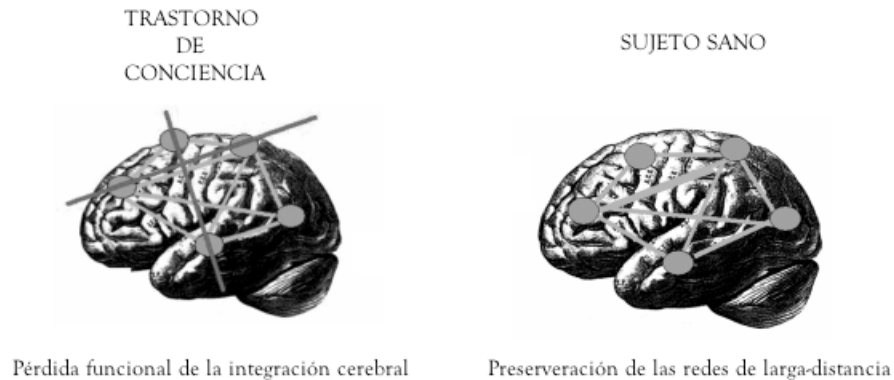


Figura 5. Los trastornos de conciencia están causados por una ruptura de la conectividad cerebral, sobre todo las referentes a las redes de larga distancia (Schiff, 2005).

Los pacientes en EMC suelen mostrar una pérdida funcional de la red fronto-parietal debido a lesiones axonales difusa o a daños hipóxico-isquémico. Esta pérdida funcional de la red fronto-parietal puede producir a su vez alteraciones funcionales de las conexiones tálamo-corticales (Schiff, 2005). Según este autor algunos estudios de neuroimagen sugieren que los pacientes que se encuentran próximos a salir del EMC pueden mostrar la conexión parcial de diferentes redes neuronales de larga distancia (Schiff, 2005). Por lo que la recuperación de un paciente en EMC puede reflejar una reconexión funcional y dinámica de las redes neuronales de larga-distancia que se han mantenido funcionalmente conectadas, pero dinámicamente alteradas (León-Carrión et al. 2013; Schiff, 2005). A pesar de estas evidencias científicas sobre pacientes en EMC y con el SVSR, estos resultados deben tomarse con cautela debido a un error del 40% en el diagnóstico de pacientes en EMC como pacientes con el SVSR (Andrews, Murphy, Munday & Littlewood, 1996; Schnakers et al. 2009).

Estos hallazgos señalan principalmente al sistema tálamo-cortical como el sustrato nervioso de la experiencia de conciencia. Las lesiones confinadas al tálamo y a

su conexión funcional con la corteza, pueden desembocar en diferentes trastornos de conciencia. Aunque estas investigaciones indican la importancia de las redes cortico-corticales, relegan a un segundo plano la importancia de la CPF en la restauración funcional de las redes neuronales cerebrales y en la recuperación de los pacientes con algún trastorno de conciencia. A pesar de que en las teorías del sistema tálamo-cortical no señalan a la CPF como una de las regiones claves en la conciencia, en el sistema cortico-cortical lo señalan como una de sus principales estructuras neuronales.

1.3.3. El sistema cortico-cortical y la conciencia.

Como hemos señalado, la experiencia de conciencia necesita la integridad funcional de las redes cortico-corticales. Las redes cortico-corticales se activan y desactivan en función de la modalidad y del nivel de complejidad de la tarea cognitiva que se necesite realizar. Por tanto, la experiencia de conciencia necesita de la participación de diferentes grupos neuronales, sincronizados cronométricamente con el fin de crear un contenido único de conciencia con el que se pueda trabajar [sólo alcanza la conciencia unos pocos patrones de actividad neuronal, aunque el número de patrones de actividad neuronal potencialmente accesibles a la experiencia de conciencia sea enorme [(Bogen 1997; Tassi & Muzet, 2001)]].

Se han identificado diferentes redes cortico-corticales en los seres humanos: la red fronto-parietal, cíngulo-opercular, la red de relevancia (su término en inglés es *salience network*), la red dorsal atencional, la red ventral atencional, la red neuronal por defecto, la red sensorio-motora, la red auditiva, la red visual y la red subcortical (Cole et al. 2013). Muchas de estas se encuentran parcialmente activadas en sujetos en reposo y se denominan “Redes Neuronales en Reposo” (RNR). Las RNR se encuentran relacionadas con un conjunto específico de áreas corticales asociadas a ciertas funciones

cognitivas y motoras (Cole et al. 2013; Greicius, Supekar, Menon & Dougherty, 2009; Dehaene & Changeux, 2005). La RND es la principal RNR que se ha estudiado, debido a lo fácil que es identificarla a través de neuroimagen tanto en sujetos sanos como en sujetos con trastornos de conciencia (Greicius et al., 2009). La RND está caracterizada por un alto consumo metabólico y una alta conectividad funcional con otras estructuras corticales y talámicas durante el reposo (Fox & Raichle, 2007; Greicius et al., 2003), y por su desactivación en tareas que requieren memoria de trabajo (ver Figura 6) (Fox & Raichle, 2007; Greicius & Menon, 2004; Shulman, Fiez, Corbetta, Buckner & Miezin, 1997).

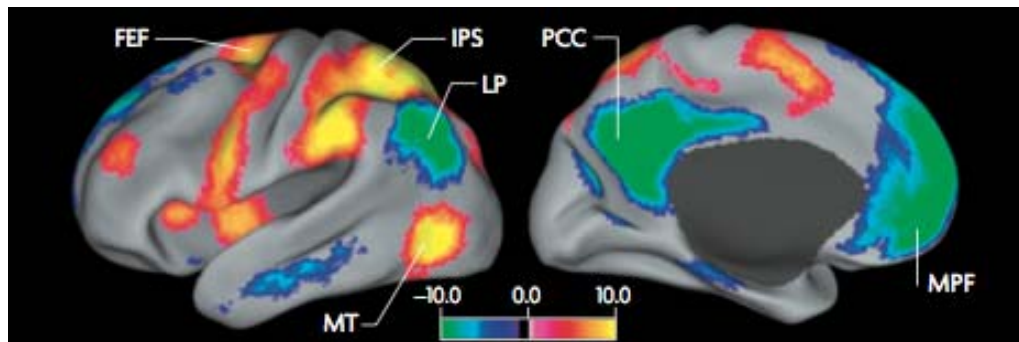


Figura 6. Las áreas de las redes de tareas positivas o de la red dorsal atencional (colores cálidos) se encuentran correlacionadas significativamente con áreas que participan en tareas atencionales y de memoria de trabajo. A su vez, estas áreas se encuentran correlacionadas negativa y significativamente con áreas que se activan durante el reposo (redes de tareas negativas o RND). Las redes de tareas positivas o la red dorsal atencional está formada por el surco intraparietal (IPS), área ocular frontal (FEF), y la corteza temporal medial. Las redes de tareas negativas o la RND están formada por la corteza cingulada posterior/precuneus (PCC), la corteza lateral parietal (LP) y la corteza medial prefrontal (MPF) (Fox & Raichle, 2007). (En inglés, la red de tareas positivas y negativas se conocen como task-positive network y task-negative network)

Cuando el sujeto necesita realizar una tarea de compleja elaboración cognitiva, la RND se desactiva en favor de la “Red Dorsal Atencional” (RDA). La RDA está compuesta por la corteza dorsolateral prefrontal (dlCPF), el área ocular frontal, el surco precentral inferior, el giro occipital superior, el lóbulo parietal superior y el temporal medial (Corbetta & Shulman, 2002; Fox et al., 2005). Esta red se encuentra solapada

parcialmente con la red fronto-parietal (Cole et al. 2013; Fox et al. 2005; Gusnard & Raichle, 2001). La red fronto-parietal incluye a la corteza prefrontal lateral, al precuneus, la region anterior del lóbulo parietal inferior, la corteza prefrontal medial superior (msCPF) y la ínsula anterior (aINS) (Cole et al. 2013; Niendam et al. 2012; Spreng, Stevens, Chamberlain, Gilmore & Schacter, 2010; Vincent et al., 2008). La red fronto-parietal han sido descritas recientemente como propias del ser humano (Mantini, Corbetta, Romani, Orban & Vanduffel, 2013). Esta red posee un papel principal en el control de los procesos cognitivos orientados a la consecución de metas mediante la regulación fisiológica del equilibrio dinámico entre la RND y las restantes redes cortico-corticales, entre las que destaca la RDA (ver Figura 7) (Cole et al. 2013; Niendam et al. 2012; Spreng, Sepulcre, Turner, Stevens & Schacter, 2013; Spreng & Schacter, 2011; Spreng et al., 2010; Vincent et al., 2008). Según Menon y Uddin (2010), este control en la transición de la activación entre las diferentes redes cortico-corticales y la RND es conseguida por la red fronto-parietal a través de las regiones aINS y mCPF (Menon & Uddin, 2010; Seeley et al. 2007). Por tanto, las características funcionales de la red fronto-parietal se podrían asemejar con las características funcionales del “sistema de control ejecutivo” (Seeley et al. 2007), el cual permite la transición fisiológica de desactivación/activación entre las diferentes redes cortico-corticales cuando se necesita un procesamiento complejo y elaborado de la información (Cole et al. 2013).

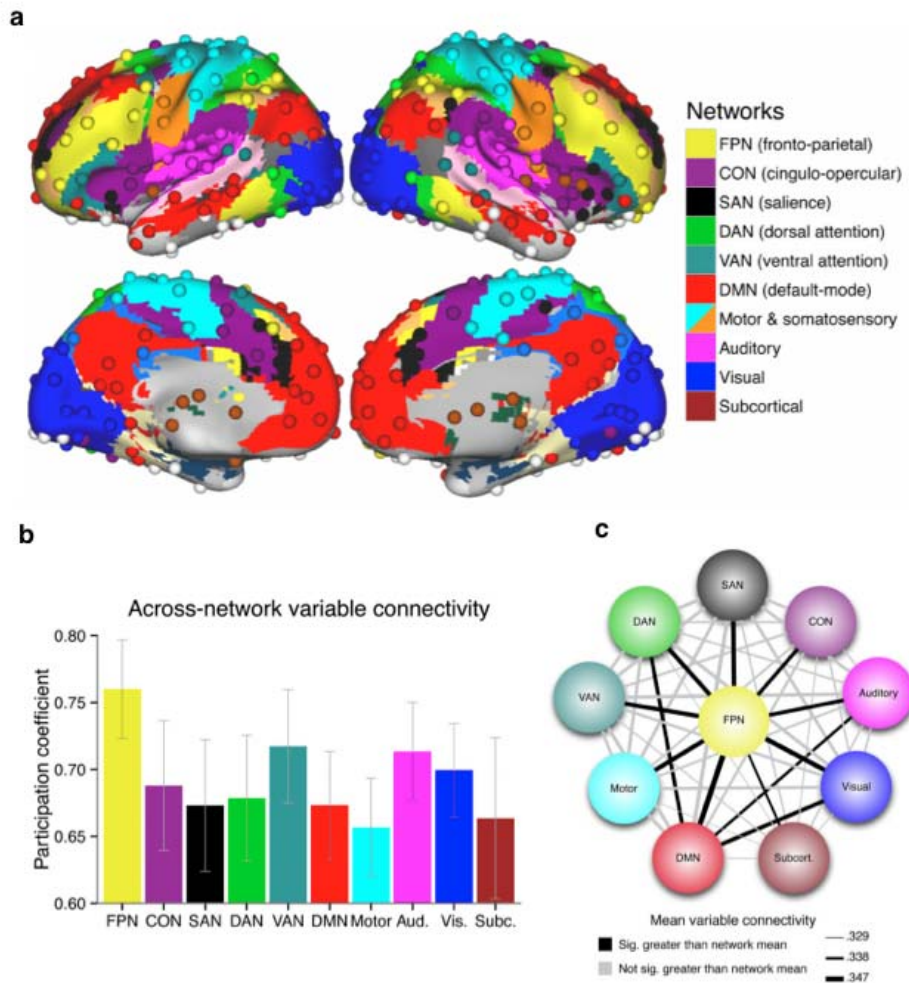


Figura 7. **(a)** Esta imagen muestra las diferentes redes que componen las redes cortico-corticales. Las redes cortico-corticales han sido divididas en 264 regiones presuntamente funcionales. Las 10 mayores redes se muestran clasificadas en la leyenda de la derecha **(b)** La conectividad variable cruzada de redes (coeficiente de reparto) fue calculada para cada red, mostrando el mayor coeficiente de reparto en la red fronto-parietal (FNP). **(c)** Las conexiones marcadas en negrita son significativas en relación con el resto del cerebro. Por ejemplo, la conexión FPN-DMN ha sido marcada en negrita debido a que la conectividad de la FPN con la DMN fue significativamente mayor que la conectividad de la DMN con el resto del cerebro. Las tres líneas de la leyenda son el mínimo, la media y el máximo de la fuerza de conexión. La conectividad mostrada por la FPN con cada red fue significativamente mayor que las mostradas por cada red con las 265 regiones cerebrales evaluadas. Por tanto, la conectividad de la FNP es global y se encuentra relacionada significativamente con cada una de las redes cortico-corticales (Cole et al., 2013). **FPN:** red fronto-parietal; **CON:** red cíngulo-opercular; **SAN:** red de relevancia; **DAN:** red dorsal atencional; **VAN:** red ventral atencional; **DMN:** red neuronal por defecto; **Motor & Somatosensory:** red sensorio-motora; **Auditory:** red auditiva; **Visual:** red visual; **Subcortical:** red subcortical; **Mean variable connectivity:** conectividad variable media; **Participation coefficient:** coeficiente de reparto; **Across network variable connectivity:** conectividad variable cruzada de redes (Cole et al. 2013).

La experiencia de conciencia utiliza códigos neuronales de sincronización para extraer, representar y almacenar información (Tononi & Edelman, 1998). Ésta necesita de un “sistema de control ejecutivo” (corteza frontal) que permita la unión temporal de las diferentes representaciones multimodales de los estímulos en una única representación propia (Pollonini et al., 2010; Seeley et al. 2007; Tononi & Edelman, 1998). La red de control ejecutivo refleja una fuerte coherencia temporal y de sincronización de larga distancia con las regiones posteriores del cerebro, las cuales almacenan la información dispersada que posteriormente generarán una única representación (Fuster, 2008; Dehaene et al., 2006; Gaillard et al. 2009; Supèr, Spekreijse & Lamme, 2001; Tononi & Edelman, 1998). Un reciente estudio propone que los componentes neuronales que forman la red fronto-parietal son necesarios para el control cognitivo y la implementación de soluciones flexibles en tareas complejas (Cole et al. 2013). Por ejemplo, la red fronto-parietal se activa en situaciones que requieren un procesamiento consciente y complejo de la información, como pudieran ser situaciones con información novedosa que necesitan ser resueltas (Cole et al. 2013). Tales evidencias sugieren que la región frontal de la red fronto-parietal supervisa la propia actividad de la red fronto-parietal, y consecuentemente, de los procesos cognitivos superiores. Por tanto, la integridad funcional de la red fronto-parietal define en última instancia la experiencia de conciencia humana (Chica et al., 2013; Crick & Koch, 1995; Dehaene & Changeux, 2005; Dehaene & Naccache, 2001; Mantini et al., 2013; Rees, Kreiman & Koch, 2002).

Aunque alguna teoría sobre la conciencia asignan un papel secundario a la CPF (Tononi, 2004; Edelman, 2003), la mayoría la considera como una región cortical necesaria e imprescindible en la experiencia de conciencia (Crick & Koch, 2003; Dehaene et al., 1998; Gaillard et al. 2009; Greicius et al., 2003; Laureys et al. 2000).

Existen numerosas evidencias que sugieren que sin la integración de la CPF en la red fronto-parietal, un sujeto no sería capaz de percibir su propio contenido de conciencia (Gaillard et al. 2009). Otros estudios se apoyan más en estructuras corticales posteriores (PCC/PCu), como las estructuras imprescindibles para la experiencia de conciencia (Arthuis et al. 2009; Vanhaudenhuyse et al. 2010).

La CPF funciona de modo que integra todas las aferencias provenientes de prácticamente todas las estructuras corticales y subcorticales, para formar representaciones o imágenes globales de un objeto o situación de forma que se puedan retener y manipular voluntariamente por el sujeto (ver Figura 8) (Fuster, 2008). La CPF recibe la mayoría de los inputs cortico-corticales de áreas implicadas en el procesamiento de todas las modalidades sensoriales (Cavada, Compañy, Tejedor, Cruz-Rizzolo & Reinoso-Suárez, 2000; Kringelbach & Rolls, 2004; Pandya & Yeterian, 1990; Petrides & Pandya, 2009).

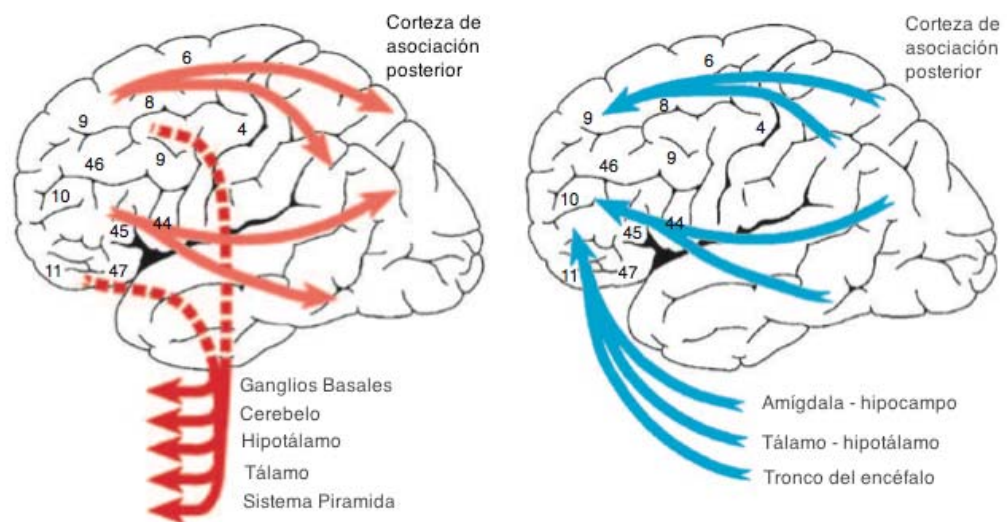


Figura 8. Diagrama esquemático de las eferencias (rojo) y aferencias (azul) corticales y subcorticales de la CPF. La convergencia de las diferentes conexiones aferentes y eferentes proveniente de todo el cerebro, permite a la CPF jugar un papel central en la síntesis de información necesaria para el comportamiento complejo (Fuster, 2008).

Un reciente estudio señala que la intervención de la CPF en el procesamiento e integración de la información, permite al sujeto acomodarse a los cambios contextuales que necesitan una respuesta conductual adecuada (Stokes et al. 2013). Otros estudios muestran la importancia de la corteza dorsolateral prefrontal en la experiencia de conciencia (Del Cul, Dehaene, Reyes, Bravo & Slachevsky, 2009; Lau & Passingham, 2006). Estos autores sugieren que la experiencia de conciencia está asociada a la actividad específica de la corteza dorsolateral prefrontal, que se relaciona con la memoria de trabajo (Owen, McMillan, Laird & Bullmore, 2005). La experiencia de conciencia necesita mantener en la memoria aquellas representaciones o estímulos relevantes para el organismo en un momento en concreto. Para ello se sirve de la memoria de trabajo, que permite el mantenimiento y la manipulación de la información de forma instantánea (Fuster, 2008; Goldman-Rakic, 1995; Luria, 1966). De hecho, la memoria de trabajo se relaciona con la habilidad de identificar conscientemente cambios estímulares en el entorno, es decir, identificar la novedad (Stephan et al. 2002). Por tanto, la capacidad de mantener y manipular información *in situ*, y la capacidad de percibir lo novedoso y relevante para el sistema, permite al sujeto estar “conectado” con el entorno y consigo mismo, es decir, percibir experiencia de conciencia. Todas estas evidencias indican que la corteza prefrontal puede ser una de las principales áreas corticales que forman el sustrato nervioso de la experiencia de conciencia (Bodovitz, 2008).

La CPF ha sido asociada tradicionalmente con distintas funciones neuropsicológicas (memoria de trabajo, procesos atencionales y funciones ejecutivas), aunque todavía no se sabe con claridad cómo estas permiten la experiencia de conciencia, ni qué regiones o áreas son claves para la emergencia de ésta (Dehaene et al. 2006, 2003; Fuster, 2008; Gaillard et al. 2009; Tononi, 2004). La presente tesis doctoral

pretende contribuir a identificar la función de la corteza prefrontal en la experiencia de conciencia como tal. Para tal propósito se han realizado 2 investigaciones empíricas. La primera de ellas pretende explicar cómo la corteza prefrontal permite la experiencia de conciencia, mientras que la segunda investigación se adentra en la actividad intracortical de la corteza prefrontal con el objetivo de discernir las regiones prefrontales claves en la emergencia y supresión de la experiencia de conciencia. El tercer artículo que forma parte de esta tesis, está constituido por un desarrollo teórico con el objetivo de integrar su función en un marco teórico coherente con la literatura científica existente.

Capítulo 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de la investigación es discernir el rol de la corteza prefrontal en la experiencia de conciencia. Esta investigación tiene una motivación no sólo teórica, sino también clínica, ya que los hallazgos que aquí se presentan pueden ser útiles en el campo clínico para pacientes con lesiones cerebrales, tanto en el diagnóstico como al diseño de la terapia neurorehabilitadora (León-Carrión et al. 2013). A continuación se detallan los objetivos generales y específicos del presente trabajo:

1. Objetivo General:

- Integrar la CPF dentro de un marco teórico coherente con la literatura científica existente sobre la experiencia de conciencia.

2. Objetivos específicos:

- Analizar las características funcionales de la CPF de las que depende la experiencia de conciencia.
- Valorar la técnica de neuroimagen fNIRS para medir la actividad de la CPF durante la emergencia y supresión de la experiencia de conciencia durante una anestesia general.
- Analizar la activación diferencial de las regiones de la CPF en la emergencia y supresión de la experiencia de conciencia.
- Encontrar diferencias funcionales en la conectividad cortical entre pacientes con SND y EMC mediante la electroencefalografía computerizada (QEEG).
- Analizar el papel de la CPF dentro del sistema tálamo-cortical durante la experiencia de conciencia.

Capítulo 3. RESÚMENES DE ESTUDIOS

3.1. Estudio 1 (León-Carrión et al. 2012)

Versión en inglés

Title: Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI).

Abstract: Survivors of traumatic brain injury (TBI) often suffer disorders of consciousness as a result of a breakdown in cortical connectivity. However, little is known about the neural discharges and cortical areas working in synchrony to generate consciousness in these patients. In this study, we analyzed cortical connectivity in patients with severe neurocognitive disorder (SND) and in the minimally conscious state (MCS). We found two synchronized networks subserving consciousness; one retrolandic (cognitive network) and the other frontal (executive control network). The synchrony between these networks is severely disrupted in patients in the MCS as compared to those with better levels of consciousness and a preserved state of alertness (SND). The executive control network could facilitate the synchronization and coherence of large populations of distant cortical neurons using high frequency oscillations on a precise temporal scale. Consciousness is altered or disappears after losing synchrony and coherence. We suggest that the synchrony between anterior and retrorolandic regions is essential to awareness, and that a functioning frontal lobe is a surrogate marker for preserved consciousness.

Versión en español

Título: La sincronización entre la corteza anterior y posterior determina el nivel de conciencia en pacientes con un traumatismo craneoencefálico (TCE).

Resumen: Los supervivientes de traumatismos craneoencefálicos (TCE) sufren a menudo de trastornos de la conciencia como resultado del colapso de la conectividad cortical. No obstante, se sabe muy poco sobre las descargas neuronales y las áreas corticales que trabajan en sincronía para generar conciencia en estos pacientes. En este estudio se analiza la conectividad cortical en pacientes con un trastorno neurocognitivo severo (TNS) y pacientes en estados de mínima conciencia (EMC). Se encontraron dos redes cerebrales que favorecen la conciencia: una retro-rolándica (red cognitiva) y otra frontal (red de control ejecutivo). La sincronización entre ambas redes se encuentra gravemente interrumpida en pacientes en EMC al compararse con aquellos pacientes con un mejor nivel de conciencia y un estado de alerta preservado (TNS). La red de control ejecutivo podría facilitar la sincronización y coherencia de grandes y distantes poblaciones neuronales, las cuales usan oscilaciones de alta frecuencia en una escala temporal precisa. La conciencia se encuentra alterada o desaparece después de perderse la sincronía y coherencia. Se sugiere que la sincronización entre las regiones anteriores y retro-rolándicas son esenciales para la experiencia de conciencia, y que el funcionamiento del lóbulo frontal pudiera ser un marcador biológico de una conciencia preservada.

3.2. Estudio 2 (León-Domínguez et al. 2014)

Versión en Inglés

Title: Molecular concentration of deoxyHb in human prefrontal cortex predicts the emergence and suppression of consciousness.

Abstract: This is the first study to use fNIRS to explore anaesthetic depth and awakening during surgery with general anaesthesia. A 16 channel continuous wave (CW) functional near-infrared system (fNIRS) was used to monitor PFC activity. These outcomes were compared to BIS measures. The results indicate that deoxyHb concentration in the PFC varies during the suppression and emergence of consciousness. During suppression, deoxyHb levels increase, signalling the deactivation of the PFC, while during emergence, deoxyHb concentration drops, initiating PFC activation and the recovery of consciousness. Furthermore, BIS and deoxyHb concentrations in the PFC display a high negative correlation throughout the different anaesthetic phases. These findings suggest that deoxyHb could be a reliable marker for monitoring anaesthetic depth, and that the PFC intervenes in the suppression and emergence of consciousness.

Versión en español

Título: La concentración molecular de la hemoglobina des-oxigenada (deoxyHb) en la corteza prefrontal humana predice la emergencia y supresión de la conciencia.

Resumen: Este es el primer estudio en usar la espectroscopía funcional por rayos cuasi infra-rojos (fNIRS) para explorar la anestesia profunda y el despertar durante una cirugía con anestesia general. Un sistema de fNIRS de 16 canales de onda continua (CW) ha sido usado para monitorizar la actividad de la corteza prefrontal (CPF). Los resultados obtenidos fueron comparados con las medidas del índice biespectral (BIS). Los resultados muestran que la concentración de la deoxyHb en la CPF varía durante la supresión y emergencia de la conciencia. Durante la supresión, los niveles de deoxyHb aumentan indicando la desactivación de la CPF, mientras que durante la emergencia, la concentración de la deoxyHb decae de forma que se inicia la activación de la CPF y la recuperación de la conciencia. Además, el BIS y la concentración de la deoxyHb en la CPF muestran una elevada correlación negativa a través de las diferentes fases anestésicas. Estos hallazgos sugieren que la deoxyHb pudiera ser utilizada como un marcador fiable para la monitorización anestésica profunda, y como la CPF interviene en la supresión y emergencia de la conciencia.

3.3. Estudio 3 (León-Domínguez et al., 2013)

Versión en inglés

Title: A chronometric functional sub-network in the thalamo-cortical system regulates the flow of neural information necessary for conscious cognitive processes.

Abstract: The thalamo-cortical system has been defined as a neural network associated with consciousness. While there seems to be wide agreement that the thalamo-cortical system directly intervenes in vigilance and arousal, a divergence of opinion persists regarding its intervention in the control of other cognitive processes necessary for consciousness. In the present manuscript, we provide a review of recent scientific findings on the thalamo-cortical system and its role in the control and regulation of the flow of neural information necessary for conscious cognitive processes. We suggest that the axis formed by the medial prefrontal cortex and different thalamic nuclei (reticular nucleus, intralaminar nucleus, and midline nucleus), represents a core component for consciousness. This axis regulates different cerebral structures which allow basic cognitive processes like attention, arousal and memory to emerge. In order to produce a synchronized coherent response, neural communication between cerebral structures must have exact timing (chronometry). Thus, a chronometric functional sub-network within the thalamo-cortical system keeps us in an optimal and continuous functional state, allowing high-order cognitive processes, essential to awareness and *qualia*, to take place.

Versión en español

Título: Una sub-red funcional cronométrica en el sistema tálamo-cortical regula el flujo de información nerviosa necesario para el procesamiento cognitivo consciente.

Resumen: El sistema tálamo-cortical ha sido definido como una red nerviosa asociada con la conciencia. Mientras parece que existe un gran acuerdo en que el sistema tálamo-cortical interviene directamente en la vigilancia y la activación fisiológica, existe una divergencia de opinión con respecto a su intervención en el control de otros procesos cognitivos necesarios para la conciencia. En el presente trabajo, se realiza una revisión sobre los últimos hallazgos sobre el sistema tálamo-cortical y su función en el control y regulación del flujo de información nerviosa necesario para el procesamiento cognitivo consciente. Se sugiere que el eje formado por la corteza prefrontal medial y diferentes núcleos talámicos (núcleo reticular, núcleo intralaminar y los núcleos de la línea media) representan un componente central en la conciencia. Este eje regula diferentes estructuras cerebrales que permiten la emergencia de procesos cognitivos básicos como la atención, la activación fisiológica y la memoria. Para producir una respuesta coherente y sincronizada, la comunicación neuronal entre las estructuras cerebrales tiene que ser precisas a escala temporal (cronometría). De esta forma, una sub-red funcional cronométrica situada en el sistema tálamo-cortical nos mantiene en un estado funcional óptimo y continuo, a la vez permite a los procesos cognitivos superiores esenciales para la experiencia de conciencia y los *qualia*, ocurran.

Capítulo 4. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta serie de investigaciones nos sugieren que sin la integración de la CPF en la actividad global cerebral, el sujeto no puede generar experiencia de conciencia (León-Carrión, et al. 2012; Leon-Domínguez et al., 2014, 2013). Estos resultados apoyan los obtenidos en otras investigaciones donde se sugiere que sin la activación de la corteza prefrontal, el individuo no es capaz de percibir conscientemente estímulos visuales (Gaillard et al. 2009). Por tanto, sin la activación de la CPF el sujeto no es capaz de percibir conscientemente los estímulos externos. Estos hallazgos coinciden con diferentes teorías sobre la conciencia que resaltan la necesidad de la participación de los procesos nerviosos prefrontales en la experiencia de conciencia (Baars, 2005; Crick & Koch, 2003; Deahene et al., 2003).

Para llegar a una mejor comprensión de los hallazgos aquí presentados, se va a seguir una línea temporal en su discusión. En la primera investigación se realizó un estudio diferencial de la conectividad cerebral entre pacientes que habían sufrido un TCE con diferentes resultados (León-Carrión et al. 2012). El primer grupo de pacientes presentaban un TNS y eran capaces de percibir experiencia de conciencia, pero con el contenido de esta alterada. El segundo grupo de pacientes se encontraban en EMC, y por tanto no eran capaces de percibir una experiencia de conciencia constante en el tiempo, y sólo reaccionaban inespecíficamente ante ciertos estímulos (Giacino et al. 2002; León-Carrión, 2002). Los resultados de esta investigación demostraron como los pacientes que presentaban un TNS mostraban un mayor número de conexiones entre la región posterior con la región anterior de la corteza (ver Figura 9).

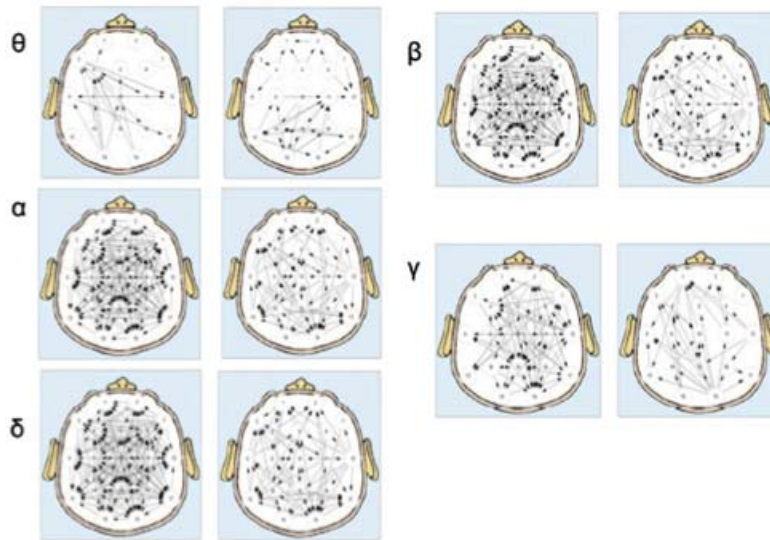


Figura 9. Diferencias en los patrones de conectividad en pacientes en EMC y con un TNS. La columna de la izquierda muestra la conectividad cortical de los pacientes con un TNS, mientras que la columna de la derecha muestra los resultados de la conectividad cortical en los pacientes en EMC.

Además la sincronización de las regiones posteriores con las regiones anteriores de la corteza se producía en bandas de alta frecuencia (beta) en una escala temporal precisa (ver Figura 10). Estos resultados sugieren que la integridad funcional de la CPF es la que va a definir en última instancia la integridad del sistema de control ejecutivo, y por tanto, el estado funcional de la red fronto-parietal. La red fronto-parietal es la red neuronal que media en la transición de la RND y la restantes redes cortico-corticales cuando se tiene que procesar elaboradamente información compleja (Cole et al. 2013). Por tanto, las lesiones cerebrales en el CPF comprometen la integridad funcional de las redes cortico-corticales, lo que conlleva déficits en el procesamiento de la información.

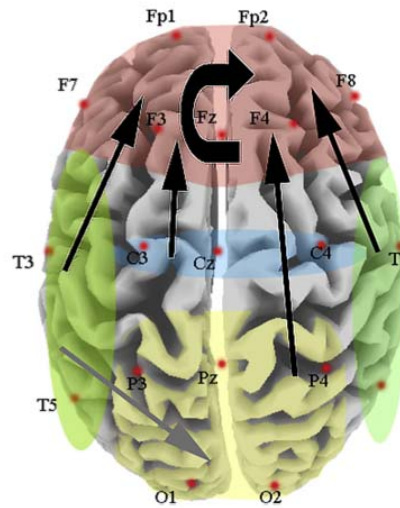


Figura 10. Todas las regiones retro-rolándicas o posteriores de la corteza mostraron conexiones significativas con la región anterior de la corteza. Además la direccionalidad de dichas conexiones seguían un eje postero-anterior. Estas conexiones fueron significativas en la banda beta, mientras que las conexiones temporo-parietales fueron significativas para la banda theta. Las flechas negras muestran diferencias intergrupales con un valor de $p < 0,01$, mientras que las flechas grises mostraron un valor $p < 0,05$.

La función de la región anterior de la corteza, a la que se denomina “sistema de control ejecutivo”, es la de ordenar y seleccionar la información almacenada en la corteza posterior o “sistema cognitivo”. De esta forma, diferentes redes neuronales locales se sincronizan para formar grandes redes neuronales. Es decir, el sistema de control ejecutivo selecciona aquellas redes neuronales necesarias para formar un contenido único de conciencia, y poder así resolver “on line” las eventualidades externas o internas que se les presenta a los sujetos durante la vida diaria. El sistema cognitivo en cambio, sería el “almacén” cognitivo donde se almacenan unidades de información nerviosa. Las distintas redes neuronales que forman el sistema cognitivo son finalmente integradas en grandes redes neuronales cortico-corticales, bajo la supervisión de la corteza prefrontal o sistema de control ejecutivo, con el fin de producir experiencia de conciencia. Mientras que el sistema de control ejecutivo emite una respuesta más lenta y elaborada, el sistema cognitivo se encuentra formado por respuesta más reflejas, automáticas y estereotipadas. Crick y Koch (2003) denominaron

al estado funcional de baja o inexistente actividad del sistema de control ejecutivo como el “modo zombie”. El “modo zombie” es un constructo que ilustra el hipotético caso de un sujeto sin control ejecutivo de su conducta. Según estos autores, en el “modo zombie” el sujeto no sería consciente de su propio contenido de conciencia, y resolvería las tareas de forma estereotipada y automática.

Desde un punto de vista neuropsicológico esta interpretación de los resultados se entiende a través de las funciones ejecutivas (Fuster, 2008). Las funciones ejecutivas son una serie de procesos cognitivos superiores, cuya función es generar y orientar los planes de acción. Las funciones ejecutivas se pueden dividir en diferentes funciones cognitivas: control inhibitorio, control cognitivo, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones, realización de planes y atención (Fuster, 2008). Dichas funciones tienen como objetivo monitorizar la actividad nerviosa e integrarla en planes de acción de acuerdo con las necesidades biológicas o sociales del individuo. La monitorización de la actividad nerviosa es posible gracias a una de las funciones cerebrales asociadas con la CPF y que permiten que los sujetos mantengan y manipulen la información sensorial voluntariamente: la memoria de trabajo (Baddeley, 1974). Según Fuster (2008), la memoria de trabajo es la función cognitiva final en integrar la información nerviosa en *cognits* o en bucles de percepción-intención-acción, los cuales dependen de la actividad de las redes cognitivas y las redes de control ejecutivo. Una vez que se elabora un plan de acción, se produce una cascada nerviosa para que el plan generado se convierta en un acto motor, y por consiguiente en una acción observable (conducta o comportamiento) por un observador externo. El paso de una simple representación mental de la acción a una conducta observable requiere que distintos núcleos motores corticales y subcorticales se integren en grandes redes neuronales. De esta manera se genera un bucle cortico-talámico-estriado que se inicia en las regiones laterales de la CPF,

avanzan hasta la corteza motora para posteriormente descender hasta los núcleos motores subcorticales y finalizar en la contracción de los músculos esqueléticos de forma que se genere la conducta deseada y planeada en la corteza (Alexander, Delong & Strick, 1986; Fuster, 2008; Lu, Preston & Strick, 1994). La conclusión final del primer estudio es que el mecanismo nervioso que permite la emergencia de la conciencia vigil o preservada, es la sincronización de las regiones anteriores con las regiones posteriores de la corteza. La conciencia se altera o desaparece cuando se interrumpe la sincronía y coherencia entre ambas regiones corticales. Además, la integridad funcional de la corteza prefrontal se ha mostrado crucial para la integración nerviosa de la información que da forma al contenido de conciencia, y por tanto, a la experiencia de conciencia.

Una vez identificada la corteza prefrontal como una de las regiones claves en la experiencia de conciencia, se diseñó una nueva investigación para valorar y analizar la activación diferencial intracortical de la corteza prefrontal durante la emergencia y supresión de la experiencia de conciencia (León-Domínguez et al., 2013). Para tal propósito se determinó que el mejor medio posible era la utilización de anestésicos, debido a su condición de reversibilidad.. Se eligió tal condición (supresión contra emergencia) para determinar aquellas regiones intracorticales de la CPF determinantes de la activación de los bucles de percepción-intención-acción que permiten al sujeto percibir la experiencia de conciencia. Los datos recolectados mediante espectroscopia funcional de rayos cuasi-infrarroja (fNIRS) lo largo de los diferentes hitos anestésicos, se compararon con los mostrados por el BIS, el cual es el criterio de referencia que se usa para valorar la profundidad anestésica.

Esta investigación es la primera en usar la fNIRS para la monitorización de la profundidad anestésica durante un proceso quirúrgico completo con anestesia general. Uno de los hallazgos mas relevantes de la investigación y con posibles aplicaciones

médicas fue la validación de la fNIRS y de la hemoglobina desoxigenada (deoxyHb) como posibles bio-marcadores para medir la profundidad anestésica durante una cirugía con anestesia general. En términos generales, los niveles globales de la deoxyHb en la CPF varían significativamente durante las diferentes fases anestésicas (inducción-mantenimiento-educción). En la fase de inducción, los niveles de deoxyHb aumentan significativamente, en la fase de mantenimiento se mantienen y en la fase de educación se reducen hasta acercarse a los valores basales. Además, la concentración de la deoxyHb presentaba una alta correlación negativa con los valores del BIS (ver Figura 11). Estos datos sugieren que la concentración de la deoxyHb en la corteza prefrontal podría ser un bio-marcador fiable de la profundidad anestésica.

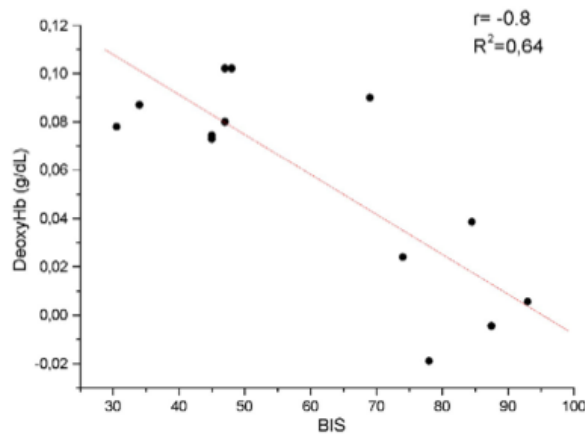


Figura 11. Gráfica de dispersión de los valores del BIS y la deoxyHb durante cada fase anestésica. Los resultados muestran una fuerte correlación negativa lineal entre los niveles del BIS y la deoxyHb ($r = -0.8$; $p < 0.001$).

Con respecto a los resultados morfofuncionales de la actividad de la corteza prefrontal durante la anestesia general, los resultados obtenidos en esta investigación sugieren que la CPF tiene un papel fundamental en la emergencia y supresión de la experiencia de conciencia. Es decir, cuando el individuo se encontraba despierto y consciente, la CPF se encontraba activada. Por otro lado, cuando la conciencia se

suprimía mediante inducción anestésica, la actividad de la CPF se reducía significativamente. Por el contrario, en la fase de emergencia de la conciencia, la actividad de la CPF aumentaba hasta recuperar valores cercanos a los basales (pre-inducción anestésica). Durante la inducción anestésica (o pérdida de conciencia) las regiones de la mCPF del hemisferio izquierdo y las regiones de la corteza prefrontal dorso-medial (dmCPF) del hemisferio derecho mostraron cambios significativos. Por otro lado, durante la emergencia sólo las regiones de la dmCPF del hemisferio derecho mostraron diferencias significativas respecto a otras regiones de la CPF (ver Figura 12).

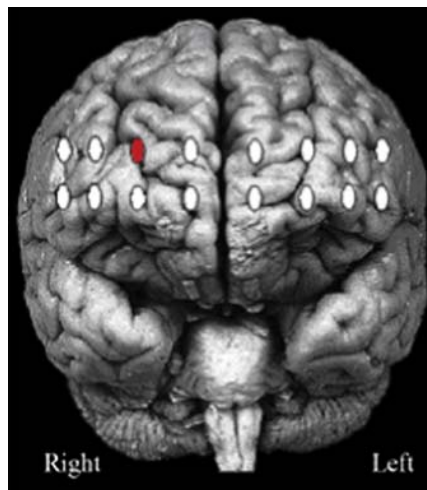


Figura 12. El canal #11 que se encuentra situado en la región dorso-medial de la CPF del hemisferio derecho (punto rojo) mostró la máxima activación durante la emergencia de la conciencia.

No se encontraron estudios que mostraran una clara disociación entre las regiones izquierda y derecha de la dmCPF. Según diferentes investigaciones, la dmCPF se encuentra relacionada con los procesos de auto-conciencia (Moran, Macrae, Heatherton, Wyland & Kelley, 2006; Northoff, et al., 2009). Además la región derecha dorsolateral de la corteza prefrontal interviene en los procesos mnésicos (Gilboa, 2004; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch & Houle, 1994). Estas evidencias se suman a los hallazgos mostrados en otras publicación cuando se sugiere también como la mCPF modula los procesos atencionales sostenidos (Sarter, Givens & Bruno, 2001). Por tanto,

la supresión y la emergencia de la experiencia de conciencia pueden estar relacionadas con aquellos circuitos nerviosos que regulan la memoria, procesos atencionales básicos y los procesos auto-referenciales. Estos hallazgos del efecto del fármaco anestésico usado para inducir la anestesia (propofol) e interrumpir la actividad del CPF, se encuentran más en la línea con una reciente investigación, donde se muestra que el propofol posee un mayor impacto en la interrupción de la conectividad cortico-cortical (Monti et al. 2013), a diferencia de lo que se pensaba en investigaciones anteriores cuando se sugería que el propofol presentaba un mayor impacto en el tálamo (Boly et al. 2012). Aún así esto sigue siendo controvertido y necesita de un mayor estudio.

Una vez que se ha determinado que la CPF puede ser la principal estructura cortical en la experiencia de conciencia, realizamos una revisión teórica sobre su papel en el sistema tálamo-cortical. Para terminar de tener una visión global de la función de la CPF en la experiencia de conciencia, es necesario situarla un marco teórico sobre su rol en el sistema tálamo-cortical. En términos generales, existen dos principales redes nerviosas que regulan la conciencia: la red neuronal cortico-cortical y la red tálamo-cortical. El papel de la CPF en la red cortico-cortical ha sido ampliamente descrita (Dehaene & Naccache, 2001; Fuster, 2008; Gaillard et al. 2009; Goldman-Rakic, 1995). La CPF es una de las principales áreas corticales que forman la red fronto-parietal, junto a la región asociativa parieto-temporo-occipital (PTO) (Greicius et al., 2003). Mientras que la corteza PTO ha sido descrita como una estructura relacionada con un estado de pre-conciencia, y que procesa la información neuronal a un nivel no consciente (Dehaene et al., 2006), la CPF ha sido definida como la estructura cortical que permite al sujeto ser consciente de su propio contenido de conciencia (Gaillard et al. 2009). En cambio, el rol de la CPF en el sistema tálamo-cortical ha sido descrito como secundario en los procesos de conciencia (Edelman & Tononi, 2000; Tononi, 2004).

Esta divergencia teórica en lo que respecta al rol de la CPF en el sistema cortico-cortical y tálamo-cortical ha promovido un amplio debate sobre la necesidad de la activación de la CPF en la experiencia de conciencia (Owen et al. 2006). Debido a las numerosas evidencias mostradas en los dos primeros artículos sobre la importancia de la CPF en la experiencia de conciencia, y a la negación o evitación de esta afirmación en las teorías que defienden que la experiencia de conciencia es el resultado de la actividad tálamo-cortical, se realizó un ulterior artículo de revisión sobre el papel de la CPF en el sistema tálamo-cortical. El objetivo final es situar a la CPF en un marco teórico, general, coherente y adecuado con la literatura científica existente.

Aunque tanto la red nerviosa cortico-cortical como tálamo-cortical están asociadas a diferentes cualidades de la conciencia, ambas redes son funcionalmente dependientes en su activación. Según Edelman (2003), el cerebro sigue un patrón de activación jerárquico, es decir, sin la activación de las estructuras cerebrales inferiores no puede producirse una activación de las estructuras cerebrales superiores. Tal como afirmaba John Hughlings Jackson, el cerebro se encuentra organizado por niveles de integración en la información sensorial (Berrios, 1985). Recientemente se ha demostrado que el sistema tálamo-cortical define el patrón de conexión y activación de las redes cortico-corticales (Lien & Scanziani, 2013). A su vez, las redes cortico-corticales refuerzan las representaciones de la información del sistema tálamo-cortical, de manera que pueden influir en la necesidad de reclutar inputs adicionales necesarios para la continuidad de los procesos cognitivos dirigidos a un objetivo fisiológico y/o consciente (Li et al. 2013).

Para discernir el rol de la CPF en el sistema tálamo-cortical se analizó primeramente qué núcleos talámicos participan más activamente en la conciencia. Posteriormente se trazó un mapa de conectividad, prestando especial atención a sus conexiones con la

CPF. Se identificó que el TRN, el ILN y los MTN participan directa e inespecíficamente sobre la conciencia. Tanto el TRN, como el ILN y los MTN presentan conexiones no específicas con el resto del cerebro, a la vez que también presentan fuertes conexiones con la CPF. Posteriormente a la identificación de las redes y núcleos nerviosos que conforman el eje talámico TRN-ILN-MTN, se analizó qué función cognitiva estaba mayormente relacionada con las redes nerviosas que formaban los núcleos del eje talámico. Tras una revisión bibliográfica se comprobó que el TRN presenta un mayor número de conexiones con las estructuras cerebrales relacionadas con los procesos atencionales, el ILN con los centro motores y estructuras que regulaban la activación fisiológica, mientras que los MTN con las estructuras cerebrales mnésicas-emocionales.

Una vez que se reunió toda la información pertinente, se propuso un mapa funcional de las conexiones del eje talámico TRN-ILN-MTN con la CPF. Uno de los principales retos que se presentó en este momento de la investigación fue la inclusión del PCu y de la PCC en el modelo de conciencia. Ambos núcleos se encuentran localizados en la corteza asociativa PTO, la cual es una región crucial en el procesamiento de la información nerviosa a nivel cortical (Crone et al. 2011; Fernández-Espejo et al. 2011). Al final, se decidió descartar la inclusión del PCu y del PCC en el modelo debido a dos razones principales:

1. A diferencia de la conectividad demostrada de la CPF con el TRN, no se encontró ninguna investigación que mostrase la conexión entre el PCu/PCC con el TRN (Ferrarelli & Tononi, 2011; Zikopoulos & Barbas, 2006, 2012).
2. La integridad, funcionalidad y disponibilidad del PCu y del PCC son necesarias para el procesamiento complejo de la información a nivel cortical, aunque no directamente a nivel talámico (Crone et al. 2011).

A pesar de la nula conectividad que mostraba el PCu/PCC con el TRN y a su escasa capacidad moduladora de la propia actividad del tálamo, el PCu/PCC es considerado una de las principales áreas que participan en la experiencia de conciencia (Demertzi, Soddu & Laureys, 2013). Una vez descartados el PCu/PCC en el presente modelo de conciencia, se realizó un mapa conectivo del eje TRN-ILN-MTN con el CPF. Dentro de las diferentes regiones en las que se dividió la CPF (dorsolateral, medial y orbitofrontal), fue la mCPF la única que presentaba conexiones con el TRN, el ILN y los MTN (ver Figura 13).

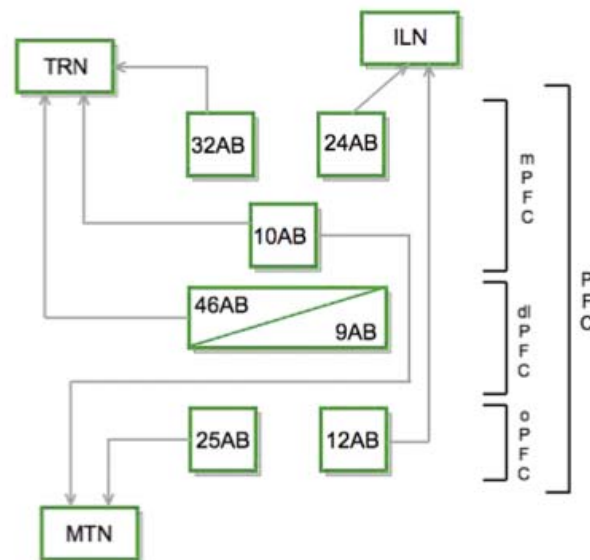


Figura 13. Las Áreas de Brodmann (AB) 32 y 10 proyectan a la región anterior del TRN. En cambio, la AB46 y AB9 proyectan a la región posterior del TRN. Por otro lado, la corteza cingulada anterior (AB24) y la corteza orbitofrontal (AB12) proyectan al ILN, mientras la corteza frontal anterior (AB10) y la región ventromedial (AB25) proyectan a los MTN. 32AB: corteza cingulada dorsal anterior; 24AB: corteza cingulada ventral anterior; 10AB: corteza prefrontal anterior; 46/9AB: corteza dorsolateral (dlPFC); 25AB: corteza prefrontal ventromedial; 12AB: corteza orbitofrontal; mPFC: corteza prefrontal medial; dlPFC: corteza dorsolateral; oPFC: corteza orbitofrontal (León-Domínguez et al., 2013). *La mayoría de estos hallazgos se obtuvieron de modelos animales.

Este mapa funcional sugiere que dentro del sistema tálamo-cortical existe una sub-red nerviosa (mCPF-TRN-ILN-MTN) que forma un bucle neuronal que regula y modula el flujo de información nerviosa a través de todo el cerebro. El estado funcional

de este bucle neuronal va a definir en última instancia el estado funcional del individuo. El bucle neuronal formado por el mCPF-TRN-ILN-MTN no participa directamente en los contenidos de la conciencia, sino que regula los mecanismos cognitivos necesarios para que se produzca un procesamiento consciente de la información nerviosa. La mCPF es la principal estructura cortical del bucle neuronal, de forma que envía un input al eje talámico TRN-ILN-MTN informando de los resultados de sus propias operaciones neuronales y del estado cortical actual. El input de la mCPF llega al TRN, lugar donde converge y se integra con nueva información proveniente de los órganos sensoriales (León-Domínguez et al., 2013). Una vez que el input de la mCPF ha sido integrado con la nueva información, se repite el proceso nervioso de forma continuada. Es decir, el bucle neuronal que forma el eje nervioso mCPF-TRN-ILN-MTN sitúa al individuo en un estado fisiológico óptimo, continuo y estable que le permite percibir experiencia de conciencia y responder adecuadamente a las demandas situacionales y ambientales del entorno (ver Figura 14).

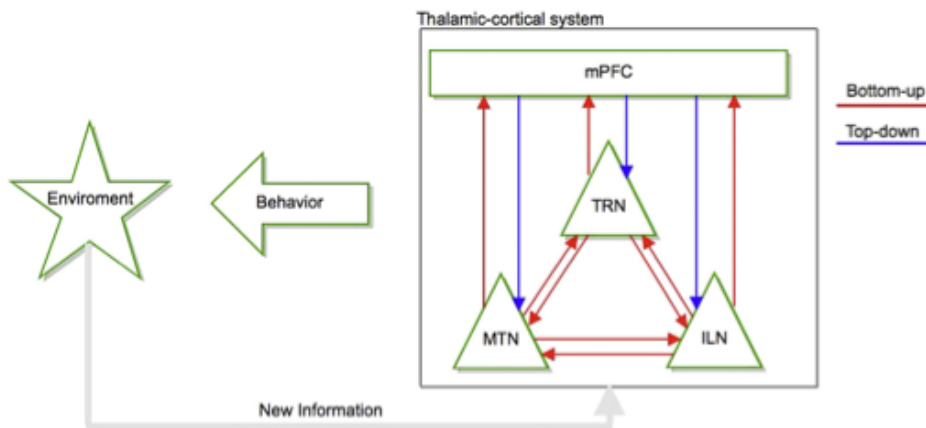


Figura 14. Diagrama de la red formada por el eje neuronal mCPF-TRN-ILN-MTN y su relación con un contexto próximo. La respuesta del sujeto cambia su contexto más próximo, por lo que nueva información sensorial entra en el sistema nervioso. El eje talámico TRN-ILN-MTN integra esta nueva información con información previa, y con su estado funcional cognitivo y fisiológico. La línea roja indica los procesos atencionales de “abajo-arriba”, por los cuales la nueva información sensorial, la información previa y el estado funcional cognitivo y motor alcanzar estructuras cerebrales superiores de procesamiento. Una vez que toda esta información es procesada se genera un plan de acción y se realiza

una conducta para resolver una demanda ambiental o necesidad fisiológica. A la vez que se genera una conducta observable, la mPFC (mediante los procesos atencionales de “arriba-abajo”) informa al eje talámico del resultado de sus propias operaciones neuronales, cambiando su estado funcional y preparándolo para procesar nueva información. Este proceso de bio-retroalimentación forma un bucle neuronal donde la información es procesada y adaptada a las demandas de un entorno en continuo cambio. **mPFC**: corteza prefrontal medial; **TRN**: núcleo reticular talámico; **ILN**: núcleo intralaminar; **MTN**: núcleos de la línea media; **Behavior**: conducta; **Enviroment**: ambiente; **New information**: nueva información; **Bottom-up**: procesos atencionales de “abajo-arriba”; **Top-down**: procesos atencionales de “arriba-abajo”; **Thalamic-cortical system**: sistema tálamo-cortical.

Las limitaciones del presente trabajo son varias. La principal es que las técnicas de neuroimagen que se han usado en las investigaciones (QEEG y fNIRS) sólo valoran la actividad cortical. Por ejemplo, en la investigación donde se analiza la activación diferencial de la corteza prefrontal durante un proceso quirúrgico con anestesia general se obvió la activación del resto del cerebro. Durante un proceso de emergencia de conciencia, todavía existe discrepancia acerca de qué regiones cerebrales son claves en la emergencia de la conciencia (Boly et al. 2012; Monti et al. 2013). Se necesitan nuevos experimentos que repliquen los hallazgos sobre la CPF y su participación en la emergencia de conciencia usando técnicas de neuroimagen que puedan valorar la activación completa del cerebro. También sería recomendable replicar este experimento pero sin la condición quirúrgica, y manteniendo los fármacos usados. Es importante mantener el uso de fármacos hipnóticos, relajantes musculares y analgésicos con el fin de evitar cualquier tipo de activación cerebral residual que se pueda producir durante la toma de los datos. Otra de las principales limitaciones que hemos encontrado a la hora de valorar la emergencia de la conciencia, es que por necesidades quirúrgicas y hospitalarias, se desconectaba el fNIRS una vez que el paciente hubiera abierto los ojos y respondido correctamente a las preguntas correspondientes para trasladarlo a la sala del despertar (protocolo hospitalario). Cuando se desconectaba la sonda fNIRS, el sujeto se encontraba en un estado de aletargamiento que impedía una valoración completa del

restablecimiento de todas sus funciones cognitivas. En próximas investigaciones se debería tener en cuenta esta limitación en la fase del diseño experimental y valorar la activación de la CPF durante el restablecimiento completo de la función cognitiva. Por otro lado, en la investigación sobre la valoración y diferenciación de la conectividad cortical entre pacientes con TNS y en EMC habría sido recomendable la inclusión de un grupo de sujetos sanos con los que confirmar la dirección que señalan los resultados obtenidos de los pacientes con TCE.

Capítulo 5. CONCLUSIONES

En la presente tesis se ha alcanzado el objetivo principal de la investigación: describir el papel de la CPF en la experiencia de conciencia e integrarlo en un marco teórico y coherente con la literatura científica existente sobre el tema. Para ello, se ha descrito el rol de la CPF en las redes cortico-corticales (León-Carrión et al. 2012; León-Domínguez et al. 2014) y en las redes tálamo-corticales (León-Domínguez et al., 2013). En la primera investigación se mostró cómo la CPF era una región cortical clave en la emergencia de la experiencia de conciencia, y cómo ésta emerge a través de la sincronización de las regiones anteriores de la corteza con las regiones posteriores en una escala temporal precisa (León-Carrión et al., 2012). Una vez que se identificó claramente la importancia de la CPF en el estado funcional de las redes cortico-corticales, se analizó qué regiones intracorticales de la CPF se encuentran implicadas en la supresión y en la emergencia de la experiencia de conciencia (León-Domínguez et al. 2014). La actividad predominante de las regiones dorso-mediales de la CPF frente a otras regiones prefrontales mostradas durante la inducción y educación anestésica, sugieren que estas regiones permiten al individuo “conectarse” con el entorno (León-Domínguez et al., 2013). Por tanto, la integridad funcional de los circuitos prefrontales van a determinar en última instancia la capacidad de experimentar conciencia.

Para una comprensión global del rol de la CPF en la experiencia de conciencia, se realizó un artículo de revisión que indicara qué papel juega la CPF en el sistema tálamo-cortical. El artículo de revisión propone a nivel teórico la existencia de un eje nuclear talámico que regula el flujo de información nerviosa a estructuras cerebrales superiores. Dicho eje nuclear talámico está formado por el TRN, el ILN, y los MTN. Una vez que el eje talámico distribuye cronométricamente la información nerviosa a través de todo el cerebro para su procesamiento, la mCPF retroalimenta al eje para

informar del resultado de sus propias operaciones neuronales. Este proceso de retroalimentación informa y sitúa al eje talámico en un estado funcional óptimo para procesar la nueva información e integrarla con información previa (experiencia), y con el estado funcional cognitivo y fisiológico del momento. Por tanto, este trabajo de revisión hipotetiza la existencia de una sub-red dentro del sistema tálamo-cortical (mCPF-TRN-ILN-MTN) que forma un bucle neuronal, el cual regula y controla el flujo de información nerviosa por todo el cerebro. Además, este bucle sitúa al individuo en un estado funcional óptimo, permitiéndole responder de forma adecuada a las demandas situacionales y ambientales (León-Domínguez et al., 2014).

Estos hallazgos sugieren varias vías de investigación tanto clínicas como teóricas. Una de las posibles implicaciones en neurorehabilitación es discernir qué impacto pueden tener las terapias estimulares (estimulación de corriente directa o mediante estimulación magnética transcraneal) en la corteza medial o dorso-medial derecha o de la CPF en pacientes con trastornos de conciencia. Esta línea de investigación ya está siendo aplicada con excelentes resultados (León-Carrión et al. 2013; Thibaut, Bruno, Ledoux, Demertzi & Laureys, 2014). Además, el nivel de conectividad o sincronidad entre las regiones anteriores y posteriores de la corteza podrían abrir las puertas a encontrar un marcador neurofisiológico para determinar la gravedad de los TCE. Por otro lado, el modelo teórico aquí presentado necesita ser demostrado empíricamente, por lo que su uso para el diseño e implementación en modelos animales sería recomendable. También sería recomendable estudiar el impacto en el procesamiento de la información nerviosa de las lesiones focalizadas en los núcleos reticulares, intralaminares y de la línea media del tálamo, además de las regiones mediales y dorso-mediales derecha de la CPF en pacientes con daño cerebral adquirido debido a un TCE o a un accidente cerebrovascular. Otras probables vías de investigación son la

temporalización y secuenciación de la activación y desactivación de las diferentes regiones prefrontales y cerebrales durante la emergencia y supresión de la conciencia. Estas investigaciones tendrían un alto valor terapéutico para el diseño de distintas intervenciones neurorehabilitadoras en pacientes con trastornos de conciencia.

A continuación se presenta una tabla resumen con las conclusiones generales del presente trabajo de tesis doctoral (ver tabla 2):

Tabla 2.

Tabla resumen con las principales conclusiones del presente trabajo.

1.	La CPF es una de las principales estructuras cerebrales que regulan y permiten la experiencia de conciencia. Esta premisa se cumple tanto para las teorías que apoyan al sistema tálamo-cortical como al sistema cortico-cortical como principales redes nerviosas que regulan la conciencia.
2.	El mecanismo fisiológico que subyace y permite la experiencia de conciencia es la sincronización de la CPF con diferentes redes corticales y subcorticales.
3.	La integridad biológica y funcional de la CPF podría convertirse en un bio-marcador de la calidad, eficiencia y eficacia de la experiencia de conciencia.
4.	El estado funcional de la CPF puede definir el nivel de conciencia del individuo. Durante un proceso quirúrgico con anestesia general, cuando actividad de la CPF está reducida, no existen signos observables y medibles de conciencia. Por otro lado, cuando la CPF se encuentra activada, se puede observar claros signos de conciencia.
5.	Los estados de conciencia pueden quedar definidos por el número de conexiones y sincronización que mantienen las redes posteriores con las redes anteriores de la corteza, siendo estas últimas las que controlan la experiencia de conciencia como tal.
6.	Las conexiones entre las regiones corticales anteriores y posteriores fueron significativas para la banda beta, mientras que las conexiones temporo-parietales fueron significativas para la onda theta.
7.	La direccionalidad de la sincronización de las regiones anteriores de la corteza con las posteriores siguen el eje postero-anterior.

-
8. Los hallazgos realizados tanto en el artículo sobre la supresión y emergencia de la conciencia como en la revisión del papel de la CPF en el sistema tálamo-cortical, indican la importancia de las regiones mediales de la corteza prefrontal en la regulación de la experiencia de conciencia.
-
9. Durante la emergencia de la conciencia las regiones de la dmCPF del hemisferio derecho mostraron diferencias significativas respecto a otras regiones de la CPF.
-
10. En el sistema tálamo-cortical, la función de las conexiones que presentan la corteza medial prefrontal con los núcleos no específicos del tálamo puede ser la de informar a estos sobre el resultado de sus propias operaciones neuronales y del estado cortical actual. De esta forma se sitúa a los núcleos no específicos del tálamo en un estado funcional óptimo para procesar nueva información e integrarla con información ya almacenada previamente, y con los estados funcionales cognitivos y fisiológicos del momento.
-
11. El estado funcional del bucle neuronal formado por la mCPF-TRN-ILN-MTN sitúa al individuo en un estado funcional óptimo, permitiéndole responder de forma adecuada a las demandas situacionales y ambientales.
-
12. La experiencia de conciencia es fruto de la integración nerviosa de las distintas redes cerebrales que regulan la atención, los estados de activación fisiológica y la memoria-emoción en una gran red cerebral única, que permite al sujeto responder a los estímulos de manera eficaz. Esta visión neuropsicológica de la conciencia coincide con importantes teorías sobre la conciencia (Baars, 2005; Dehaene et al., 1998; Edelman, 2003).
-
13. Validez del uso de la fNIRS para la monitorización de la profundidad de la anestesia durante cirugías con anestesia general.
-
14. La variabilidad de la concentración de la molécula de deoxyHb durante diferentes hitos anestésico intraquirúrgicos puede ser un buen marcador fisiológico para valorar la profundidad anestésica.
-

Capítulo 6. GLOSARIO

A	
aINS	Ínsula anterior
B	
BIS	Índice Biespectral
C	
CPF	Corteza Prefrontal
mCPF	Corteza Prefrontal medial
COI	Hipótesis de Integración Cruzada
CW	Onda Continua
D	
dlCPF	Corteza Prefrontal dorsolateral
dmCPF	Corteza Prefrontal dorsomedial
deoxyHb	Hemoglobina des-oxigenada
E	
EMC	Estado de Mínima Conciencia
TCE	Traumatismo CraneoEncefálico
EMOCON	teoría de la conciencia emocional
F	
fNIRS	espectroscopia funcional por rayos cuasi infra-rojos
I	
ILN	Núcleo Intralaminar
M	
MTN	Núcleos de la Línea Media
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
msCPF	Corteza Prefrontal medial superior
P	
PCC	Corteza Cingulada Posterior
PCu	Precuneus
PTO	Región asociativa Parieto-Temporo-Occipital
Q	
QEEG	Electroencefalografíaa Computerizada
R	
RND	Red Neuronal por Defecto
RNR	Redes Neuronales en Reposo
RDA	Red Dorsal Atencional
S	
SVSR	Síndrome de Vigilia Sin Respuesta
SARA	Sistema Activador Reticular Ascendente

T

TRN	núcleo reticular talámico
TNS	trastorno neurocognitivo severo

*Con el objetivo de dotar al lector de una cierta coherencia con los artículos publicados, se mantuvieron muchos acrónimos con sus siglas en inglés, aunque su nombre completo en el texto apareciera en español.

Capítulo 7. REFERENCIAS CITADAS EN PARTE INTEGRADORA

- Adams, J.H., Jennett, B., McLellan, D.R., Murray, L.S. & Graham, D.I. (1999). The neuropathology of the vegetative state after head injury. *Journal of Clinical Pathology*, 52, 804–806.
- Adams, J.H., Graham, D.I. & Jennett, B. (2000). The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*, 123, 1327–1338.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R. & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-81.
- Andrews, K., Murphy, L., Munday, R. & Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ*, 313,13–16.
- Arthuis, M., Valton, L., Régis, J., Chauvel, P., Wendling, F., Naccache, L., ... Bartolomei, F. (2009). Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain*, 132, 2091-101.
- Baars, B.J. (2005). Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience. *Progress in Brain Research*, 150, 45-53.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G. (1974). *Working memory*. New York: Oxford University Press.
- Berrios, G.E. (1985). Positive and Negative Symptoms and Jackson: A Conceptual History. *Archives General Psychiatry*, 42,95-97.
- Biederman, I. (1972). Perceiving real-world scenes. *Science*, 177,77-80.

- Bisiach, E. (1988). *The haunted brain and consciousness*. New York: Oxford University Press.
- Block, N. (2007). Consciousness, accessibility, and the mesh between psychology and neuroscience. *The Behavioral and Brain Sciences*, 30, 481-99.
- Bodovitz, S. (2008). The Neural Correlates of Consciousness. *Journal of Theoretical Biology*, 254, 594-8.
- Bogen, J.E. (1997). Some neurophysiologic aspects of consciousness. *Seminars in Neurology*, 7, 95-103.
- Boly, M., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Schnakers, C., Ledoux, D., ... Laureys S. (2009). Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Human Brain Mapping*, 30,2393-400.
- Boly, M., Moran, R., Murphy, M., Boveroux, P., Bruno, M.A., Noirhomme, Q., ... Friston, K. (2012). Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness. *Journal of Neuroscience*, 32, 7082-90.
- Capa, R.L., Bouquet, C.A., Dreher, J.C. & Dufour, A. (2013). Long-lasting effects of performance-contingent unconscious and conscious reward incentives during cued task-switching. *Cortex*, 49,1943-54.
- Castaigne, P., Lhermitte, F., Buge, A., Escourolle, R., Hauw, J.J. & Lyon-Caen, O. (1981). Paramedian thalamic and midbrain infarct: clinical and neuropathological study. *Annals of Neurology*, 10,127–148.

- Cauda, F., Micon, B.M., Sacco K, Duca S, D'Agata F, Geminiani G., ... Canavero S. (2009). Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80,429–431
- Cavada, C., Compañy, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R.J. & Reinoso-Suárez, F. (2000). The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cerebral Cortex*, 10,220-42.
- Chalmers, D. (1998). The problems of consciousness. *Advances in Neurology*, 77,7–18.
- Chalmers, D.J. (1995). Facing up to the problem of consciousness. *Journal of Consciousness Studies*, 2,200-19.
- Chatrian, G.E. (1990). *Coma, other states of altered responsiveness, and brain death*. Electroencephalography. New York: Raven Press.
- Chica, A.B., Paz-Alonso, P.M., Valero-Cabré, A. & Bartolomeo, P. (2013). Neural bases of the interactions between spatial attention and conscious perception. *Cerebral Cortex*, 23, 1269-79.
- Churchland, P.S. (1986). *Neurophilosophy*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Clark, G. and Riel-Salvatore, J. (2001). Grave markers, middle and early upper paleolithic burials. *Current Anthropology*, 42, 481-90.
- Clune, J., Mouret, J.B. & Lipson, H. (2013). The evolutionary origins of modularity. *Proceedings. Biological Sciences / Royal Society*, 280, 20122863.
- Cole, M.W., Reynolds, J.R., Power, J.D., Repovs, G., Anticevic, A. & Braver, T.S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neurosciences*, 16,1348-55.

- Corbetta, M. & Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 201–215.
- Crick, F. & Koch, C. (1994). *The astonishing hypothesis, the scientific search for the soul*. Charles Scribner's Sons, NY and Maxwell Macmillan International.
- Crick, F. & Koch, C. (1995). Are we aware of neural activity in primary visual cortex?. *Nature*, 375, 121-123
- Crick, F. & Koch, C. (2003). A framework for consciousness. *Nature Neuroscience*, 6, 119-26.
- Crone, J.S., Ladurner, G., Hoßler, Y., Golaszewski, S., Trinka, E. & Kronbichler, M. (2011). Deactivation of the default mode network as a marker of impaired consciousness: An fMRI study. *PLoS One*, 6, e26373.
- Dahl, F. (1922). *Vergleichende Psychologie oder die Lehre von dem Seelenleben des Menschen und der Tiere*. Jena: G. Fischer.
- Damasio, A.R. (1998). Investigating the biology of consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological*, 353, 1879-82.
- Date, Y., Ueta, Y., Yamashita, H., Yamaguchi, H., Matsukura, S., Kangawa, K., ... Nakazato, M. (1999). Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 748–753.
- Davis, H. & Davis, P. (1939). The electrical activity of the brain: its relation to physiological states and to states of impaired consciousness. *Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 19, 50–80.

- Dehaene, S., Kerszberg, M. & Changeux, J.P. (1998) A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 14529-34.
- Dehaene, S. & Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*, 79,1-37.
- Dehaene, S., Sergent, C. & Changeux, J.P. (2003). A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 8520–8525.
- Dehaene, S. & Changeux, J.P. (2005). Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentional blindness. *Plos Biology*, 3,e141.
- Dehaene, S., Changeux, J.P., Naccache, L., Sackur, J. & Sergent, C. (2006). Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends in Cognitive Science*, 10, 204-11.
- de Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P.E., Danielson, P.E., ... Sutcliffe, J.G. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 322–327.
- Del Cul, A., Dehaene, S., Reyes, P., Bravo, E. & Slachevsky, A. (2009). Causal role of prefrontal cortex in the threshold for access to consciousness. *Brain*, 132, 2531-40.
- Delacour, J. (1997). Object perception and recognition: A model for the scientific study for consciousness. *Behavioural Brain Research*, 85, 124-41.

- Demertzi, A., Soddu, A. & Laureys, S. (2013). Consciousness supporting networks. *Current Opinion Neurobiology*, 23, 239-44.
- Edelman, G.M. & Mountcastle, V.B. (1978). *The Mindful Brain: Cortical Organization and the Group-Selective Theory of Higher Brain Function*. Cambridge: MIT Press.
- Edelman, G.M. & Tononi, G. (2000). *A universe of consciousness: how matter becomes imagination*. Basic Books: New York.
- Edelman, G.M. (2003). Naturalizing consciousness: a theoretical framework. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 5520-4.
- Fernández-Espejo, D., Junque, C., Cruse, D., Bernabeu, M., Roig-Rovira, T., Fábregas, N., ... Mercader, J.M. (2010). Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state. *BMC Neurolory*, 10, 77.
- Fernández-Espejo, D., Bekinschtein, T., Monti, M.M., Pickard, J.D., Junque, C., Coleman, M.R., ... Owen, A.M. (2011). Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage*, 54, 103–112.
- Fernández-Espejo, D., Soddu, A., Cruse, D., Palacios, E.M., Junque, C., Vanhaudenhuyse, A., ... Owen, A.M. (2012). A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Annals of Neurology*, 72, 335-43.
- Ferrarelli, F. & Tononi, G. (2011). The thalamic reticular nucleus and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 306–315 2011.

- Finkbeiner, M. & Friedman, J. (2011). The flexibility of nonconsciously deployed cognitive processes: evidence from masked congruence priming. *PLoS One*, 6,e17095.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C. & Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 9673–9678.
- Fox, M.D. & Raichle, M.E. (2007). Spontaneous Fluctuations in Brain Activity Observed with Functional Magnetic Resonance Imaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8,700.
- Frith, C., Perry, R. & Lumer, E. (1999). The neural correlates of conscious experience: an experimental framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 3,105–14.
- Froufe, M., Sierra, B. & Ruíz, M.A. (2009): El ‘inconsciente cognitivo’ en la psicología científica del s XXI. *Extensión Digital*, 2, 1, 101-120.
- Fuster, J.M. (2008). *The prefrontal cortex*. In: Elsevier (ed). London: Academic Press.
- Gaillard, R., Dehaene, S., Adam, C., Cle´menceau, S., Hasboun, D., Baulac M., ... Naccache L. (2009). Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biology*, 7, e61.
- Gerashchenko, D., Blanco-Centurion, C., Greco, M.A. & Shiromani, P.J. (2003) Effects of lateral hypothalamic lesions with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats. *Neuroscience*, 116, 223-235.

- Giacino, J.T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D.I., ... Zasler, N.D. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58, 349–353.
- Gilboa, A., (2004). Autobiographical and episodic memory — one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 42, 1336–1349.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 769, 71-83.
- Govindaiah, G. & Cox, C.L. (2006). Modulation of thalamic neuron excitability by orexins. *Neuropharmacology*, 51, 414-25.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L. & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 253-8.
- Greicius, M.D. & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1484–1492.
- Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V. & Dougherty, R.F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, 19,72-8.
- Gusnard, D.A. & Raichle, M.E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Review. Neuroscience*, 2,685–694.

- Hobson, J.A. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature reviews. Neuroscience*, 10, 803-13.
- Houdart, R. (1994). Essai sur la conscience. *L'EnceÂphale*, XX,159-68.
- James, W. (1904). Does 'Consciousness' Exist? *Journal of Philosophy, Psychology, and Scientific Methods*, 1, 477-491.
- Jaynes, J. (1974). *The Origins of Consciousness in the Breakdown of the Bicameral Mind*. Boston: Houghton Mifflin.
- Jennett, B., Adams, J.H., Murray, L.S. & Graham, D.I. (2001). Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology*, 56, 486–490.
- Jones, B.E. (2003). Arousal systems. *Frontiers in Bioscience*, 8, 438-51.
- Kahn, D., Pace-Schott, E.F. & Hobson, J.A. (1997). Consciousness in waking and dreaming: the roles of neuronal oscillation and neuromodulation in determining similarities and differences. *Neuroscience*, 78,13-38.
- Kim, Y.W., Kim, H.S., An, Y.S. & Im, S.H. (2010). Voxel-based statistical analysis of cerebral glucose metabolism in patients with permanent vegetative state after acquired brain injury. *Chinese Medical Journal (Engl)*, 123, 2853-2857.
- Kolmac, C. I. & Mitrofanis, J. (1997). Organisation of the reticular thalamic projection to the intralaminar and midline nuclei in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 377, 165–178.
- Kolmac, C. I. & Mitrofanis, J. (1998). Patterns of brainstem projection to the thalamic reticular nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 396, 531–543.

- Kriegel, U. (2007) Cross-order integration hypothesis for the neural correlate of consciousness. *Consciousness and Cognition*, 16, 897-912.
- Kringelbach, M.L. & Rolls, E.T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72, 341-72.
- Kroeger, D., Florea, B. & Amzica, F. (2013). Human brain activity patterns beyond the isoelectric line of extreme deep coma. *PLoS One*, 8, e75257.
- Krout, K.E., Belzer, R.E. & Loewy, A.D. (2002) Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 448, 53-101.
- Lam, Y.W. & Sherman, S.M. (2011). Functional organization of the thalamic input to the thalamic reticular nucleus. *Journal of Neuroscience*, 31, 6791–6799.
- Laing, J.W., Alkire, M.T., Kaskinoro, K., Hayama, H., Maksimow, A., Kaisti, K.K., ... Scheinin, H. (2012). Returning from Oblivion: Imaging the neural core of consciousness. *Journal of Neuroscience*, 32, 4935–4943.
- Lau, H.C. & Passingham, R.E., (2006). Relative blindsight in normal observers and the neural correlate of visual consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 18763–18768.
- Laureys, S., Lemaire, C., Maquet, P., Phillips, C. & Franck, G. (1999). Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *The Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67, 121.

- Laureys, S., Faymonville, M.E., Luxen, A., Lamy, M., Franck, G. & Maquet, P. (2000). Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*, 355, 1790-1.
- Laureys, S., Owen, A. M. & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurology*, 3, 537–546.
- Laureys, S. (2005). The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 556-9.
- Laureys, S., Celesia, G.G., Cohadon, F., Lavrijsen, J., León-Carrión, J., Sannita, W.G., ... Dolce G. (2010). European Task Force on Disorders of Consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*, 8, 68.
- Lavoie, B. & Parent, A. (1991). Serotonergic innervation of the thalamus in the primate: an immunohistochemical study. *Journal of Comparative Neurology*, 1, 1-18.
- León-Carrión, J. (2002). Dementia due to head trauma: an obscure name for a clear neurocognitive syndrome. *NeuroRehabilitation*, 17, 115–122.
- León-Carrión, J., León-Domínguez, U., Pollonini, L., Wu, M.H., Frye, R.E., Domínguez-Morales, M.R. & Zouridakis, G. (2012). Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI). *Brain Research*, 1476, 22-30.
- León-Carrión, J., León-Domínguez, U., Halper, J., Pollonini, L., Zouridakis, G. & Domínguez-Morales, M.D. (2013). Restoring Cortical Connectivity Directionality

and Synchronization is Essential to Treating Disorder of Consciousness. *Current Pharmaceutical Design*, (En prensa).

León-Domínguez, U., Vela-Bueno, A., Froufé-Torres, M. & León-Carrión, J. (2013). A chronometric functional sub-network in the thalamo-cortical system regulates the flow of neural information necessary for conscious cognitive processes. *Neuropsychologia*, 51, 1336-49.

León-Domínguez, U., Izzetoglu, M., León-Carrión, J., Solís-Marcos, I., Garcia-Torrado, F.J., Forastero-Rodríguez, A., ... Izzetoglu, K. (2014). Molecular concentration of deoxyHb in human prefrontal cortex predicts the emergence and suppression of consciousness. *Neuroimage*, 85, 616-25.

Li, Y.T., Ibrahim, L.A., Liu, B.H., Zhang, L.I. & Tao, H.W. (2013). Linear transformation of thalamocortical input by intracortical excitation. *Nature Neuroscience*, 16, 1324-30.

Lien, A.D. & Scanziani, M. (2013). Tuned thalamic excitation is amplified by visual cortical circuits. *Nature Neuroscience*, 16, 1315-23.

Loeb, C., Stirling & Meyer, J. (1965). *Strokes due to vertebro-basilar disease: infarction, vascular insufficiency, and hemorrhage of the brain stem and cerebellum*. Springfield (IL): Charles C. Thomas.

Loeb, C. (1958). Electroencephalographic changes during the state of coma. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 589-606.

Lu, M.T., Preston, J.B. & Strick, P.L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, 341, 375-92.

- Luria, A.R. (1966). *Human brain and psychological processes*. Harper & Row, New York, USA.
- Mantini, D., Corbetta, M., Romani, G.L., Orban, G.A. & Vanduffel, W. (2013). Evolutionarily Novel Functional Networks in the Human Brain?. *Journal of Neuroscience*, 33,3259-3275.
- Margulis, L. & Sagan, D. (1995). *What is life?*. New York: Simon and Schuster.
- Maxwell, W.L., Pennington, K., MacKinnon, M.A., Smith, D.H., McIntosh, T.K., Wilson, J.T.L. & Graham, D.I. (2004). Differential responses in three thalamic nuclei in moderately disabled, severely disabled and vegetative patients after blunt head injury. *Brain*, 127, 2470–2478.
- McCormick, D.A. (1989). Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends in Neurosciences*, 12, 215-220.
- Menon, V. & Uddin, L.Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214, 655–667.
- Mileykovskiy, B.Y., Kiyashchenko, L.I. & Siegel, J.M. (2005). Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 46, 787-798.
- Monaco, F., Mula, M. & Cavanna, A.E. (2005) Consciousness, epilepsy, and emotional qualia. *Epilepsy & Behavior*, 7,150-60.
- Monod, J. (1971). *Chance and Necessity: An Essay on the Natural Philosophy of Modern Biology*. New York: Alfred A. Knopf.
- Monti, M.M., Lutkenhoff, E.S., Rubinov, M., Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Gosseries, O., Bruno, M.A., ... Laureys S. (2013). Dynamic change of global and

local information processing in propofol-induced loss and recovery of consciousness. *PLoS Computational Biology*, 9, e1003271.

Moran, J.M., Macrae, C.N., Heatherton, T.F., Wyland, C.L. & Kelley, W.M. (2006).

Neuroanatomical evidence for distinct cognitive and affective components of self. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 1586–1594.

Moruzzi, G. & Magoun, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1, 455–473.

Niendam, T.A., Laird, A.R., Ray, K.L., Dean, Y.M., Glahn, D.C. & Carter, C.S. (2012).

Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive Affective Behavioral Neuroscience*, 12, 241–268.

Northoff, G., Schneider, F., Rotte, M., Matthiae, C., Tempelmann, C., Wiebking, C., ...

Panksepp, J. (2009). Differential parametric modulation of self-relatedness and emotions in different brain regions. *Human Brain Mapping*, 30, 369–382.

Northoff, G., Duncan, N.W. & Hayes, D.J. (2010). The brain and its resting state activity--experimental and methodological implications. *Progress in Neurobiology*, 92, 593-600.

Northoff, G. (2013). What the brain's intrinsic activity can tell us about consciousness? A tri-dimensional view. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 726-38.

Oke, A.F. Carver, L.A., Gouvion, C.M. & Adams, R.N. (1997). Three-dimensional mapping of norepinephrine and serotonin in human thalamus. *Brain Research*, 763, 69–78.

- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R. & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25, 46-59.
- Owen, A.M., Coleman, M.R., Boly, M., Davis, M.H., Laureys, S. & Pickard, J.D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 313, 1402.
- Pandya, D.N. & Yeterian, E.H. (1990). Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: architecture and connections. *Progress in Brain Research*, 85, 63-94.
- Parvizi, J. & Damasio, A.R. (2003). Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*, 126, 1524-36.
- Pearson, M.P. (1999). *The Archeology of Death and Burial*. College Station, Texas: Texas A&M Press.
- Perry, R.B. (1904). Conceptions and misconceptions of consciousness. *Psychological Review*, 11, 282-96.
- Petrides, M. & Pandya, D.N. (2009). Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey. *PLoS Biology*, 7, e1000170.
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., ... Mignot, E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6, 991-997.
- Plum, F., & Posner, J.B. (1980). *The diagnosis of stupor and coma*. Philadelphia: F A Davis Co.

- Pollonini, L., Pophale, S., Situ, N., Wu, M.H., Frye, R.E., Leon-Carrion, J. & Zouridakis, G. (2010). Information communication networks in severe traumatic brain injury. *Brain Topography*, 23,221-6.
- Posner, M.I. (1994). Attention: the mechanisms of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91,7398-403.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A. & Shulman GL. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 676–682.
- Rees, G., Kreiman, G. & Koch, C. (2002). Neural correlates of consciousness in humans. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3,261-70.
- Romijn, H. (1997). About the origin of consciousness: a new multidisciplinary perspective on the relationship between brain and mind. *Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen*, 100, 181-267.
- Saper, C.B. (1985). Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamocortical projections. *Journal of Comparative Neurology*, 237, 21-46.
- Saper, C.B., Chou, T.C. & Scammell, T.E. (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, 24, 726-731.
- Saper, C. B., Scammell, T. E. & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437, 1257–1263.
- Sarter, M., Givens, B. & Bruno, J.P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 35, 146–160.

- Schiff, N.D., Ribary, U., Moreno, D.R., Beattie, B., Kronberg, E., Blasberg, R., ... Plum F. (2002). Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain*, 125,1210-34.
- Schiff, N.D. (2005). Modeling the minimally conscious state: measurements of brain function and therapeutic possibilities. *Progress in Brain Research*, 150, 473-93.
- Schiff ND. (2008). Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 105-18.
- Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., ... Laureys, S. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology*, 21, 9–35.
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M.D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27, 2349–2356.
- Silva, S., Alacoque, X., Fourcade, O., Samii, K., Marque, P., Woods, R., ... Loubinoux, I. (2010). Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*, 74, 313-20.
- Singer, W. (2001). Consciousness and the binding problem. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 929,123-46.
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E. & Petersen, S.E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9,648–663.

- Spreng, R.N., Stevens, W.D., Chamberlain, J.P., Gilmore, A.W. & Schacter, D.L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage*, 53, 303–317.
- Spreng, R.N. & Schacter, D.L. (2011). Default network modulation and large-scale network interactivity in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 22, 2610–21.
- Spreng, R.N., Sepulcre, J., Turner, G.R., Stevens, W.D. & Schacter, D.L. (2013). Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25, 74–86.
- Starzl, T.E., Taylor, C.W. & Magoun, H.W. (1951). Ascending conduction in reticular activating system with special reference to the diencephalon. *Journal of Neurophysiology*, 14, 461–477.
- Stephan, K.M., Thaut, M.H., Wunderlich, G., Schicks, W., Tian, B., Tellmann, L., ... Hömberg, V. (2002). Conscious and subconscious sensorimotor synchronization--prefrontal cortex and the influence of awareness. *Neuroimage*, 15, 345–52.
- Stokes, M.G., Kusunoki, M., Sigala, N., Nili, H., Gaffan, D. & Duncan, J. (2013). Dynamic coding for cognitive control in prefrontal cortex. *Neuron*, 78, 364–75.
- Supèr, H., Spekreijse, H. & Lamme, V.A. (2001). A neural correlate of working memory in the monkey primary visual cortex. *Science*, 293, 120–4.
- Tassi, P. & Muzet, A. (2001). Defining the states of consciousness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25, 175–91.

- Tamietto, M. & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nature reviews. Neuroscience*, 11, 697-709.
- Thagard, P. & Aubei B. (2008). Emocional consciousness: A neural model of how cognitive appraisal and somatic perception interact to produce qualitative experience. *Consciousness and Cognition*, 17, 811-834.
- Teasdale, G. & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81–84
- Thibaut, A., Bruno, M.A., Ledoux, D., Demertzi, A. & Laureys, S. (2014). tDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*, In Press.
- Tononi, G. & Edelman, G.M. (1998). Consciousness and complexity. *Science*, 282,1846-51.
- Tononi, G. (2004). An information integration theory of consciousness. *BMC Neuroscience*, 5, 42.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I.M., Moscovitch, M. & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 2016–2020.
- van den Heuvel, M.P. & Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. *Journal of Neuroscience*, 31,15775-86.
- Vanderwolf, C.H. (2000). Are neocortical gamma waves related to consciousness? *Brain Research*, 855,217-24.

- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L.J., Bruno, M.A., Boveroux, P., Schnakers, C., ... Boly, M. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133, 161–171.
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A., Raichle, M.E. & Buckner, R.L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100, 3328–3342.
- Voss, H.U., Uluc, A.M., Dyke, J.P., Watts, R., Kobylarz, E.J., McCandliss, B.D., ... Schiff, N.D. (2006). Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *The Journal of Clinical Investigation*, 116, 2005–2011.
- Wilkes, K.V. (1984). Is consciousness important? *British Journal for the Philosophy of Science*, 35, 223-43.
- Young, G.B. (2009). Coma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1157,32-47.
- Zikopoulos, B. & Barbas, H. (2006). Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 26, 7348–7361.
- Zikopoulos, B. & Barbas, H. (2012). Pathways for emotions and attention converge on the thalamic reticular nucleus in primates. *Journal of Neuroscience*, 32, 5338–5350.